

Rec'd PCT/PTO 11 FEB 2005 #2

PCT/JP03/10228

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

11.08.03

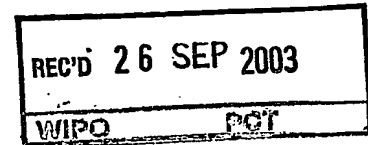
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 8月12日

出願番号  
Application Number: 特願2002-235275  
[ST. 10/C]: [JP2002-235275]

出願人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

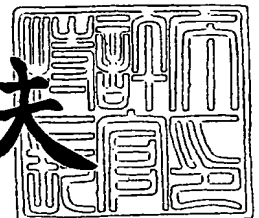


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-307460:

【書類名】 特許願  
【整理番号】 B02251  
【提出日】 平成14年 8月12日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/00  
A61K 31/33

## 【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県尼崎市塚口町4丁目33番地の26

【氏名】 白石 充

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区木川西1丁目12-4

【氏名】 原 隆人

## 【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区学園東町1丁目4-102-301

【氏名】 日下 雅美

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市大正町2番15-203

【氏名】 神崎 直之

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市天王1丁目8番23-309

【氏名】 山本 哲史

## 【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100114041

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

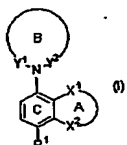
【書類名】 明細書

【発明の名称】 縮合ベンゼン誘導体および用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、A環は置換されていてもよい5ないし8員環を、B環はさらに置換されていてもよい4ないし10員環を、C環はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、X<sup>1</sup>は炭素原子を、X<sup>2</sup>は炭素原子、酸素原子または式S(O)<sub>k</sub>（式中、kは0、1または2を示す。）で表される基をそれぞれ示す。Y<sup>1</sup>は式CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>（式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって水素原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい炭化水素基をそれぞれ示す。）で表される基を、Y<sup>2</sup>は式CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なって水素原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい炭化水素基をそれぞれ示す。）で表される基、窒素原子、酸素原子または式S(O)<sub>m</sub>（式中、mは0、1または2を示す。）で表される基をそれぞれ示すか、またはB環がさらに置換されていてもよい二環式の環の場合、Y<sup>1</sup>におけるCR<sup>2</sup>またはY<sup>2</sup>におけるCR<sup>4</sup>もしくは窒素原子はB環の一部を構成していてもよい。R<sup>1</sup>は電子吸引性基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項2】 A環が置換されていてもよいベンゼン環である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 B環が置換されていてもよいピロリジン環、置換されていてもよいピペリジン環、置換されていてもよいモルホリン環、置換されていてもよいチオモルホリン環または置換されていてもよい

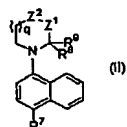
パーヒドロアゼピン環である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 $R^1$ がシアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または1ないし5個のハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】A環上またはB環上の $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ 以外の置換基が(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)ニトロ基、(5)水酸基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(8)置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(9)置換されていてもよい $C_{1-6}$ アシル基、(10)置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(11)式 $R^6S(O)_p$ (式中、 $R^6$ は置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を、 $p$ は0、1または2をそれぞれ示す。)で表される基、(12)オキシ基、(13)ヒドロキシイミノ基、(14)置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシイミノ基および(15)置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ基からなる群より選ばれる1ないし6つの基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】一般式

【化2】



〔式中、 $R^7$ はシアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または1ないし5個のハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基を、 $R^8$ および $R^9$ は同一または異なって(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ニトロ基、(4)ハロゲン原子、水酸基もしくは $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(5)ハロゲン原子、水酸基もしくは $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アシル基、(6)ハロゲン原子、水酸基もしくは $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または(7)エステル化もしくはアミド化され

ていてもよいカルボキシル基を、 $q$ は0、1または2を、 $Z^1$ はカルボニル基、ヒドロキシイミノ基もしくは置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシイミノ基で置換された炭素原子、 $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ基で置換された炭素原子または式

### 【化3】



(式中、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は同一または異なって (1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) シアノ基、(4) ニトロ基、(5) 水酸基、(6) ハロゲン原子、水酸基もしくは $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(7) ハロゲン原子、水酸基もしくは $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アシル基、(8) ハロゲン原子、水酸基もしくは $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(9)  $C_{1-6}$ アルキル基および／もしくは $C_{1-6}$ アシル基で置換されていてもよいアミノ基または(10) エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、 $Z^2$ は酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、カルボニル基、ヒドロキシイミノ基もしくは置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシイミノ基で置換された炭素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基もしくは $C_{1-6}$ アシル基で置換されていてもよいアミノ基、 $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ基で置換された炭素原子または式

### 【化4】

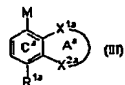


(式中、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は同一または異なって (1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) シアノ基、(4) ニトロ基、(5) 水酸基、(6) ハロゲン原子、水酸基もしくは $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(7) ハロゲン原子、水酸基もしくは $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アシル基、(8) ハロゲン原子、水酸基もしくは $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(9)  $C_{1-6}$ アルキル基および／もしくは $C_{1-6}$ アシル基で置換されていてもよいアミノ基または(10) エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基をそれぞれ示す。) で表される基をそれぞれ示

す。] で表される化合物またはその塩。

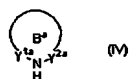
【請求項 7】 一般式

【化 5】



[式中、Aa環は置換されていてもよい5ないし8員環を、Ca環はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、X1aは炭素原子を、X2aは炭素原子、酸素原子または式S(O)<sub>k</sub>a (式中、kaは0、1または2を示す。) で表される基を、R1aは電子吸引性基を、Mは脱離基をそれぞれ示す。] で表される化合物またはその塩と、  
一般式

【化 6】



[式中、Ba環はさらに置換されていてもよい4ないし10員環を示す。Y1aは式C<sub>R2aR3a</sub> (式中、R2aおよびR3aは同一または異なって水素原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい炭化水素基をそれぞれ示す。) で表される基を、Y2aは式C<sub>R4aR5a</sub> (式中、R4aおよびR5aは同一または異なって水素原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい炭化水素基をそれぞれ示す。) で表される基、窒素原子、酸素原子または式S(O)<sub>m</sub>a (式中、maは0、1または2を示す。) で表される基をそれぞれ示すか、またはB環がさらに置換されていてもよい二環式の環の場合、Y<sup>1</sup>におけるCR<sup>2</sup>またはY<sup>2</sup>におけるCR<sup>4</sup>もしくは窒素原子はB環の一部を構成していてもよい。] で表される化合物またはその塩とを反応させ、所望により保護基を除去する請求項1記載の化合物またはその塩の製造方法。

【請求項 8】 請求項 1 または 6 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 9】請求項 1 もしくは 6 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する医薬組成物。

【請求項 10】アンドロゲン受容体アゴニストである請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】ハイポゴナディズムの予防・治療剤である請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 12】骨粗しょう症の予防・治療剤である請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 13】ホルモン抵抗性癌の予防・治療剤である請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 14】ホルモン抵抗性癌が LHRH アゴニスト抵抗性癌である請求項 13 記載の医薬組成物。

【請求項 15】癌が前立腺癌である請求項 13 または 14 記載の医薬組成物。

【請求項 16】哺乳動物に対して、アンドロゲン受容体アゴニストを有効量投与することを特徴とするホルモン抵抗性癌の予防・治療方法。

【請求項 17】アンドロゲン受容体アゴニストを含有してなるホルモン抵抗性癌の予防・治療剤。

【請求項 18】アンドロゲン受容体アゴニストが非ステロイド化合物である請求項 17 記載の剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、アンドロゲン受容体モデュレーターとして有用な縮合ベンゼン誘導体およびその製造法などに関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

アンドロゲンは精巣および副腎皮質で合成され、標的臓器でアンドロゲン受容体に結合し、様々な生理活性を発揮する。天然のアンドロゲンは化学的にはすべて C19 ステロイドに属する。その中で主要なアンドロゲンは、主として精巣で合成されるテストステロンであり、標的細胞への取り込み、生理活性が強い。女性



では副腎皮質が主要なアンドロゲン供給源となっている。

アンドロゲンは生殖器官（前立腺、精囊、副精巣、精管など）の発育・機能維持、胎生期の性分化、精子形成、二次性徴の発現（筋肉骨格、音声、脂肪分布などの雄性化の誘起など）、筋肉などでのタンパク質同化の促進作用、骨代謝への作用などがある。したがって、精巣機能障害や去勢などによりアンドロゲンが不足するとこのような作用が不十分となり、種々の疾病やQOL（quality of life、生活の質）の低下につながる。これに対して、通常、アンドロゲンを補充する治療が行われる。テストステロン以外にも、アンドロゲンの作用のバランスが異なる合成アンドロゲンも研究され、臨床で用いられている。

一方、アンドロゲンが病態の進行に関わっている場合には、アンドロゲンを低下させる治療が行われる。例えば、アンドロゲン依存性の前立腺癌では、去勢術やGnRHアゴニスト投与により、テストステロンを低下させ、治療効果を上げている。

。

### 【0003】

#### 【発明が解決しようとする課題】

アンドロゲンを補充する場合、通常、テストステロンや合成アンドロゲンが用いられている。しかしながら、それらはステロイド骨格を有しており、肝臓への負担が大きかったり、他のステロイドホルモン作用を示すことがあったりする。したがって、非ステロイド骨格を有するアンドロゲン受容体モデュレーター（特にアゴニスト）は、アンドロゲン作用が不足している病態（ハイボゴナディズムなど）の改善やアンドロゲンが有する作用により改善が期待できる病態（骨粗鬆症など）に有用であると考えられる。

また本発明者らが検討したところ、去勢術やGnRHアゴニスト投与によりテストステロンを低下させると、その低いテストステロンでも増殖する能力を獲得する癌があり、このような癌では逆にアンドロゲン作用物質が抗腫瘍作用を示すことがわかってきた。

したがって、本発明は、非ステロイド骨格を有するアンドロゲン受容体モデュレーター（特にアゴニスト）を提供し、これらの課題を解決することを目的とする。

## 【0004】

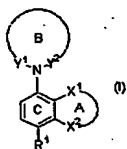
## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記の事情に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、一般式(I)にて表される化合物がアンドロゲン受容体モデュレーターとして優れた作用を有し、前記目的を達成できることを見だし、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

## [1] 一般式

## 【化7】



〔式中、A環は置換されていてもよい5ないし8員環を、B環はさらに置換されていてもよい4ないし10員環を、C環はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、X<sup>1</sup>は炭素原子を、X<sup>2</sup>は炭素原子、酸素原子または式S(O)<sub>k</sub>（式中、kは0、1または2を示す。）で表される基をそれぞれ示す。Y<sup>1</sup>は式CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>（式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって水素原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい炭化水素基をそれぞれ示す。）で表される基を、Y<sup>2</sup>は式CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なって水素原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい炭化水素基をそれぞれ示す。）で表される基、窒素原子、酸素原子または式S(O)<sub>m</sub>（式中、mは0、1または2を示す。）で表される基をそれぞれ示すか、またはB環がさらに置換されていてもよい二環式の環の場合、Y<sup>1</sup>におけるCR<sup>2</sup>またはY<sup>2</sup>におけるCR<sup>4</sup>もしくは窒素原子はB環の一部を構成していてもよい。R<sup>1</sup>は電子吸引性基を示す。〕で表される化合物またはその塩；

〔2〕A環が置換されていてもよいベンゼン環である前記〔1〕記載の化合物；

〔3〕B環が置換されていてもよいピロリジン環、置換されていてもよいピペリ

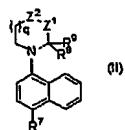
ジン環、置換されていてもよいピペラジン環、置換されていてもよいモルホリン環、置換されていてもよいチオモルホリン環または置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環である前記 [1] 記載の化合物；

[4]  $R^1$  がシアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または 1 ないし 5 個のハロゲン原子で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基である前記 [1] 記載の化合物；

[5] A 環上または B 環上の  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  以外の置換基が (1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) シアノ基、(4) ニトロ基、(5) 水酸基、(6) 置換されていてもよいアミノ基、(7) エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(8) 置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、(9) 置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アシル基、(10) 置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、(11) 式  $R^6S(O)_p$  (式中、 $R^6$  は置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を、 $p$  は 0、1 または 2 をそれぞれ示す。) で表される基、(12) オキシ基、(13) ヒドロキシイミノ基、(14) 置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシイミノ基および (15) 置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキレンジオキシ基からなる群より選ばれる 1 ないし 6 つの基である前記 [1] 記載の化合物；

[6] 一般式

【化 8】



[式中、 $R^7$  はシアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または 1 ないし 5 個のハロゲン原子で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基を、 $R^8$  および  $R^9$  は同一または異なって (1) 水素原子、(2) シアノ基、(3) ニトロ基、(4) ハロゲン原子、水酸基もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、(5) ハロゲン原子、水酸基もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されていてもよい

C<sub>1-6</sub>アシル基、(6) ハロゲン原子、水酸基もしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または(7) エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、qは0、1または2を、Z<sup>1</sup>はカルボニル基、ヒドロキシイミノ基もしくは置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ基で置換された炭素原子、C<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ基で置換された炭素原子または式

【化9】



(式中、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は同一または異なって(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) シアノ基、(4) ニトロ基、(5) 水酸基、(6) ハロゲン原子、水酸基もしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(7) ハロゲン原子、水酸基もしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アシル基、(8) ハロゲン原子、水酸基もしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(9) C<sub>1-6</sub>アルキル基および／もしくはC<sub>1-6</sub>アシル基で置換されていてもよいアミノ基または(10) エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、Z<sup>2</sup>は酸素原子、硫黄原子、S<sub>0</sub>、S<sub>0</sub>2、カルボニル基、ヒドロキシイミノ基もしくは置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ基で置換された炭素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基もしくはC<sub>1-6</sub>アシル基で置換されていてもよいアミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ基で置換された炭素原子または式

【化10】

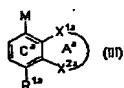


(式中、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は同一または異なって(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) シアノ基、(4) ニトロ基、(5) 水酸基、(6) ハロゲン原子、水酸基もしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(7) ハロゲン原子、水酸基もしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アシル基、(8) ハロゲン原子、水酸基もしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(9) C<sub>1-6</sub>アルキル基および／もしくはC<sub>1-6</sub>アシル

基で置換されていてもよいアミノ基または(10)エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基をそれぞれ示す。)で表される基をそれぞれ示す。]で表される化合物またはその塩;

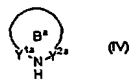
[7] 一般式

【化11】



[式中、Aa環は置換されていてもよい5ないし8員環を、Ca環はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、X1aは炭素原子を、X2aは炭素原子、酸素原子または式S(0)<sub>k</sub><sup>a</sup> (式中、k<sup>a</sup>は0、1または2を示す。)で表される基を、R1aは電子吸引性基を、Mは脱離基をそれぞれ示す。]で表される化合物またはその塩と、  
一般式

【化12】



[式中、Ba環はさらに置換されていてもよい4ないし10員環を示す。Y1aは式C<sub>R2aR3a</sub> (式中、R2aおよびR3aは同一または異なって水素原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい炭化水素基をそれぞれ示す。)で表される基を、Y2aは式C<sub>R4aR5a</sub> (式中、R4aおよびR5aは同一または異なって水素原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい炭化水素基をそれぞれ示す。)で表される基、窒素原子、酸素原子または式S(0)<sub>m</sub><sup>a</sup> (式中、m<sup>a</sup>は0、1または2を示す。)で表される基をそれぞれ示すか、またはB環がさらに置換されていてもよい二環式の環の場合、Y1におけるCR<sup>2</sup>またはY2におけるCR<sup>4</sup>もしくは窒素原子はB環の一部を構成していてもよい。]で表される化合物またはその塩とを反応させ、所望により保護基を除去する前記[1]記載の

化合物またはその塩の製造方法；

[8] 前記 [1] または [6] 記載の化合物のプロドラッグ；

[9] 前記 [1] もしくは [6] 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する医薬組成物；

[10] アンドロゲン受容体アゴニストである前記 [9] 記載の医薬組成物；

[11] ハイポゴナディズムの予防・治療剤である前記 [9] 記載の医薬組成物；

；

[12] 骨粗しょう症の予防・治療剤である前記 [9] 記載の医薬組成物；

[13] ホルモン抵抗性癌の予防・治療剤である前記 [9] 記載の医薬組成物；

[14] ホルモン抵抗性癌が LHRH アゴニスト抵抗性癌である前記 [13] 記載の医薬組成物；

[15] 癌が前立腺癌である前記 [13] または [14] 記載の医薬組成物；

[16] 哺乳動物に対して、アンドロゲン受容体アゴニストを有効量投与することを特徴とするホルモン抵抗性癌の予防・治療方法；

[17] アンドロゲン受容体アゴニストを含有してなるホルモン抵抗性癌の予防・治療剤および

[18] アンドロゲン受容体アゴニストが非ステロイド化合物である前記 [17] 記載の剤などに関する。

#### 【0005】

さらに、本発明は

[19] 前記 [1] 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグと抗癌剤とを組み合わせるなる医薬；

[20] 前記 [1] 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグとホルモン療法剤とを組み合わせるなる医薬；

[21] ホルモン療法剤が LH-RH 調節薬である前記 [20] 記載の医薬；

[22] LH-RH 調節薬が LH-RH アゴニストである前記 [21] 記載の医薬；

[23] LH-RH アゴニストがリユープロレリンまたはその塩である前記 [22] 記載の医薬；

[24] 哺乳動物に対して、前記[1]記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする癌の予防・治療方法；

[25] 哺乳動物に対して、前記[1]記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量と他の抗癌剤の有効量とを組み合わせ投与することを特徴とする癌の予防・治療方法；

[26] 哺乳動物に対して、前記[1]記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量とホルモン療法剤の有効量とを組み合わせ投与することを特徴とする癌の予防・治療方法；

[27] ホルモン療法剤がLH-RH調節薬である前記[26]記載の方法；

[28] LH-RH調節薬がLH-RHアゴニストである前記[27]記載の方法；

[29] LH-RHアゴニストがリュープロレリンまたはその塩である前記[28]記載の方法；

[30] 他の抗癌剤投与後に前記[1]記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌の予防・治療方法；

[31] 手術、放射線療法、遺伝子療法、温熱療法、凍結療法および／またはレーザー灼熱療法を適用する前に、哺乳動物に対して、前記[1]記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌の予防・治療方法；

[32] 手術、放射線療法、遺伝子療法、温熱療法、凍結療法および／またはレーザー灼熱療法を適用した後に、哺乳動物に対して、前記[1]記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌の予防・治療方法；

[33] アンドロゲン受容体アゴニストを製造するための前記[1]記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用および

[34] 癌の予防・治療剤を製造するための前記[1]記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用などに関する。

#### 【0006】

以下本発明の内容を詳細に説明する。

まず、本発明において用いられる用語の説明を行う。

R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば「脂肪族鎖式炭化水素基」、「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」を用いることができる。

炭化水素基の例としての「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などの直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が用いられる。

該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニルなどのC<sub>1</sub>-10アルキル基などを用いることができるが、好ましくはC<sub>1</sub>-6アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）などを用いることができる。

該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどのC<sub>2</sub>-10アルケニル基などを用いることができる。好ましくはC<sub>2</sub>-6アルケニル基などである。

アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどのC<sub>2</sub>-10アルキニル基が用いられる。好ましくはC<sub>2</sub>-6アルキニル基などである。



## 【0007】

炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基およびこれらとC<sub>6</sub>-14アリール基（例えば、ベンゼンなど）などとの2または3環式縮合環などの飽和又は不飽和の、単環式または縮合多環式の、脂環式炭化水素基が用いられる。

該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルなどのC<sub>3</sub>-10シクロアルキルなどが用いられる。

該「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イルなどのC<sub>3</sub>-10シクロアルケニル基などが用いられる。

「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどのC<sub>4</sub>-6シクロアルカンジエニル基などが用いられる。

炭化水素基の例としての「芳香族炭化水素基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が用いられ、特に限定されないが、好ましくはC<sub>6</sub>-22芳香族炭化水素基、より好ましくはC<sub>6</sub>-18芳香族炭化水素基、さらに好ましくはC<sub>6</sub>-10芳香族炭化水素基などである。具体的には、例えばフェニル、o-トリル、m-トリル、p-トリル、2,3-キシリル、2,4-キシリル、メシチル、o-クメニル、m-クメニル、p-クメニル、 $\alpha$ -メチルベンジル、ベンズヒドリル、o-ビフェニル、m-ビフェニル、p-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリル、アズレニル、フェナントリル、フルオレニル、などであり、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-アンスリルなどが好ましい。

## 【0008】

R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>で示される「電子吸引性基」としては、一般に分子内で水素を標準としたとき、他から電子を引きつける傾向のある基をいい、有機化学上用いられるものであれば特に限定されないが、例えば、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子

、置換されていてもよいアシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基または1ないし5個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基などを用いることができる。

#### 【0009】

R<sup>6</sup>および「A環上またはB環上のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>以外の置換基」で示される「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」における「C<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、前記定義と同様のものが用いられる。

「A環上またはB環上のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>以外の置換基」で示される「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」における「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロピルオキシ、n-ブトキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1,1-ジメチルブチルオキシ、2,2-ジメチルブチルオキシ、3,3-ジメチルブチルオキシ、2-エチルブチルオキシなどを用いることができる。好ましくはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロピルオキシ、n-ブトキシなどである。

R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、「A環上またはB環上のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>以外の置換基」で示される「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などを用いることができる。好ましくはフッ素原子または塩素原子などである。

#### 【0010】

R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>およびR<sup>7</sup>で示される「置換されていてもよいアシル基」における「アシル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなどの低級(C<sub>1-6</sub>)アルカノイル基；アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイルなどの低級(C<sub>3-7</sub>)アルケノイル基；シクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基などのC<sub>4-7</sub>シクロアルカンカルボニル基；メシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニルなどの

低級 ( $C_{1-4}$ ) アルカンスルホニル基; ベンゾイル、p-トルオイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどの  $C_{7-14}$  アロイル基; フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、ヒドロアトロポイル、フェニルブチリルなどの  $C_{6-10}$  アリール低級 ( $C_{2-4}$ ) アルカノイル基; シンナモイル、アトロポイルなどの  $C_{6-10}$  アリール低級 ( $C_{3-5}$ ) アルケノイル基; ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル基などの  $C_{6-10}$  アレーンスルホニル基などを用いることができる。

「A環上またはB環上の  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  以外の置換基」で示される「置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アシル基」における「 $C_{1-6}$  アシル基」としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなどの低級 ( $C_{1-6}$ ) アルカノイル基; アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイルなどの低級 ( $C_{3-6}$ ) アルケノイル基; シクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、シクロペンタンカルボニル基などの  $C_{4-6}$  シクロアルカンカルボニル基などを用いることができる。

#### 【0011】

$R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^4$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  および「A環上またはB環上の  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  以外の置換基」で示される「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基」としては、カルボキシ基、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルなどを用いることができる。

ここで「アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等の低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニル等を用いることができ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の  $C_{1-3}$  アルコキシカルボニル等が好ましい。該「低級アルコ

キシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、水酸基、置換されていてもよいアミノ基〔該アミノ基は、例えば1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>－6アルキル等、好ましくはメチル、エチル等）、アシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1</sub>－6アルカノイル、ベンゾイル等）、カルボキシ基、C<sub>1</sub>－6アルコキシカルボニル等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC<sub>1</sub>－6アルコキシ等、好ましくはメトキシ、エトキシ等）等を用いることができる。また、これらの置換基は、同一または異なって1または2ないし3個（好ましくは1または2個）置換しているのが好ましい。

ここで「アリールオキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル、1-フェナントキシカルボニル等のC<sub>6</sub>－14アリールオキシカルボニル等が好ましい。該「アリールオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC<sub>7</sub>－14アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、C<sub>6</sub>－10アリール－C<sub>1</sub>－4アルコキシカルボニル等）が好ましい。該「アラルキルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「N-モノ置換カルバモイル」としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、

ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等)、低級アルケニル(例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等)、シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル、好ましくはフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル等)、アリールアルケニル(例、シンナミル等のC<sub>8-10</sub>アリールアルケニル、好ましくはフェニル-C<sub>2-4</sub>アルケニル等)、複素環基(例えば後記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のもの等)等を用いることができる。該低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アリールアルケニル、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「N,N-ジ置換カルバモイル」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては前記した置換基としての「N-モノ置換カルバモイル」における置換基と同様のものを用いることができ、他方の例としては、例えば低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等)、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、C<sub>7-10</sub>アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル等)等を用いることができる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイルとしては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル

等のC<sub>6-10</sub>アリアル等)等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノカルボニル等を用いることができる。

#### 【0012】

R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>およびR<sup>7</sup>で示される「1ないし5個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)などを用いることができ、具体的には例えば、フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2-フルオロプロピル、1, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、1-フルオロブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、1-フルオロペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、1-フルオロヘキシル、3, 3-ジフルオロヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどを用いることができる。

#### 【0013】

「A環上またはB環上のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>以外の置換基」で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、後記に定義される「置換基」における「置換されていてもよいアミノ基」と同様な基を用いることができる。

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ基で置換された炭素原子」における「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ基」の「C<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ基」ならびに「A環上またはB環上のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>以外の置換基」で示される「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ基」における「C<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ基」としては、例えばメトキシイミノ、エトキシイミノ、n-プロポキシイミノ、イソプロピルオキシイミノ、n-ブトキシイミノ、イソブチルオキシイミノ、sec-ブチルオキシイミノ、tert-ブチルオキシイミノ、n-ペンチルオキシイミノ、イソペンチルオキシイミノ、ネオペンチルオキシイミノ、n-ヘキシルオキシイミノ、イソヘキシルオキシイミノ、1, 1

ージメチルブチルオキシイミノ、2,2-ジメチルブチルオキシイミノ、3,3-ジメチルブチルオキシイミノ、2-エチルブチルオキシイミノなどを用いることができる。好ましくはメトキシイミノ、エトキシイミノ、n-プロポキシイミノ、イソプロピルオキシイミノ、n-ブトキシイミノなどである。

#### 【0014】

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>で示される「C<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ基で置換された炭素原子」における「C<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ基」ならびに「A環上またはB環上のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>以外の置換基」で示される「置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ基」における「C<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ基」としては、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基、ブチレンジオキシ基等を用いることができる。好ましくはメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基である。

#### 【0015】

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、で示される「ハロゲン原子、水酸基もしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の置換可能な部位に0ないし5個、好ましくは0ないし3個の、前記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」で置換されたものを用いることができる。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、n-ヘプチルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル基の置換可能な部位に0ないし5個、好ましくは0ないし3個の、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子；水酸基；メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロピルオキシ、n-ブトキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1,1-ジメチルブチルオキシ、2,2-ジメチルブチルオキシ、3,3-ジメチルブチルオキシ、2-エチルブチルオキシなどのC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されたものが用いられる。具体的に

は、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、ハイドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、ペンチルオキシメチル、エチル、1-フルオロエチル、2-ブロモエチル、1, 2-ジクロロエチル、1, 2-ジクロロ-1-ハイドロキシエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、1-ハイドロキシエチル、1, 2-ジハイドロキシエチル、*n*-プロピル、イソプロピル、1-ハイドロキシプロピル、エトキシプロピル、2-フルオロプロピル、1, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、1-クロロブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、フルオロメトキシブチル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-ヒドロキシ-2-フルオロプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-フルオロペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1-フルオロヘキシル、3, 3-ジフルオロヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどを用いることができる。

#### 【0016】

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、で示される「ハロゲン原子、水酸基もしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アシル基」としては、前記定義の「C<sub>1-6</sub>アシル基」の置換可能な部位に0ないし5個、好ましくは0ないし3個の、前記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」で置換されたものを用いることができる。例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、シクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、シクロペンタンカルボニル基などのC<sub>1-6</sub>アシル基の置換可能な部位に0ないし5個、好ましくは0ないし3個の、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子；水酸基；メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロピルオキシ、*n*-ブトキシ、イソブチルオキシ、*sec*-ブチルオキシ、*tert*-ブチルオキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1



、1-ジメチルブチルオキシ、2,2-ジメチルブチルオキシ、3,3-ジメチルブチルオキシ、2-エチルブチルオキシなどのC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されたものが用いられる。

#### 【0017】

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、で示される「ハロゲン原子、水酸基もしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」としては、前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」の置換可能な部位に0ないし5個、好ましくは0ないし3個の、前記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」で置換されたものを用いることができる。例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロピルオキシ、n-ブトキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1,1-ジメチルブチルオキシ、2,2-ジメチルブチルオキシ、3,3-ジメチルブチルオキシ、2-エチルブチルオキシなどのC<sub>1-6</sub>アルコキシ基の置換可能な部位に0ないし5個、好ましくは0ないし3個の、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子；水酸基；メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロピルオキシ、n-ブトキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1,1-ジメチルブチルオキシ、2,2-ジメチルブチルオキシ、3,3-ジメチルブチルオキシ、2-エチルブチルオキシなどのC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されたものが用いられる。

#### 【0018】

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>で示される「C<sub>1-6</sub>アルキル基および／もしくはC<sub>1-6</sub>アシル基で置換されていてもよいアミノ基」としては、アミノ基に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基ならびにホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、シクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基およびシクロペンタンカル

ボニル基などのC<sub>1-6</sub>アシル基から選ばれる0ないし2個の基が置換したものを用いることができる。

### 【0019】

Z<sup>2</sup>で示される「C<sub>1-6</sub>アルキル基もしくはC<sub>1-6</sub>アシル基で置換されていてもよいアミノ基」としては、アミノ基に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基から選ばれる0ないし2個の基が置換したもの、またはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、シクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基およびシクロペンタンカルボニル基などのC<sub>1-6</sub>アシル基から選ばれる0ないし2個の基が置換したものを用いることができる。

### 【0020】

k、m、p、q、k<sup>a</sup>、m<sup>a</sup>は0、1または2を示す。したがって、式S(0)<sub>k</sub>、S(0)<sub>m</sub>、S(0)<sub>p</sub>、S(0)<sub>k<sup>a</sup></sub>、S(0)<sub>m<sup>a</sup></sub>においてk、m、p、k<sup>a</sup>、m<sup>a</sup>が0を示すときは、Sを；式S(0)<sub>k</sub>、S(0)<sub>m</sub>、S(0)<sub>p</sub>、S(0)<sub>k<sup>a</sup></sub>、S(0)<sub>m<sup>a</sup></sub>においてk、m、p、k<sup>a</sup>、m<sup>a</sup>が1を示すときは、S(0)を；式S(0)<sub>k</sub>、S(0)<sub>m</sub>、S(0)<sub>p</sub>、S(0)<sub>k<sup>a</sup></sub>、S(0)<sub>m<sup>a</sup></sub>においてk、m、p、k<sup>a</sup>、m<sup>a</sup>が2を示すときは、S(0)<sub>2</sub>をそれぞれ示す。また、qが0を示すときは、化学結合を、qが1を示すときは、メチレン基を、qが2を示すときは、エチレン基をそれぞれ示す。

### 【0021】

A環およびA<sup>a</sup>環で示される「置換されていてもよい5ないし8員環」における「5ないし8員環」としては、例えば「脂環式炭化水素」、「芳香族炭化水素」、「複素環」などを用いることができる。

B環およびB<sup>a</sup>環で示される「さらに置換されていてもよい4ないし10員環」における「4ないし10員環」としては、例えば「非芳香族複素環」などを用いることができる。

### 【0022】

「脂環式炭化水素」としては、例えばシクロアルカン、シクロアルケン、シク

ロアルカンジエンおよびこれらとベンゼンとの2環式縮合環などの飽和又は不飽和の、単環式または縮合多環式の、 $C_5-8$ または $C_4-10$ の脂環式炭化水素が用いられる。

該「シクロアルカン」としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナンなどの $C_3-10$ シクロアルカンなどが用いられる。

該「シクロアルケン」としては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロプテンなどの $C_3-10$ シクロアルケンなどが用いられる。

「シクロアルカンジエン」としては、例えばシクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘキササンジエンなどの $C_4-6$ シクロアルカンジエンなどが用いられる。

「芳香族炭化水素」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素が用いられ、特に限定されないが、好ましくは $C_6-8$ 芳香族炭化水素、より好ましくは $C_6$ 芳香族炭化水素などである。具体的には、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クメン、スチレン、1,2,3-トリメチルベンゼン、ペンタレンなどであり、好ましくはベンゼン、トルエンなどが用いられる。

### 【0023】

「複素環」としては例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子などから選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環（脂肪族複素環）などが用いられ、特に限定されないが、好ましくは4ないし10員または5ないし8員複素環などである。

「芳香族複素環」として具体的に例示すると、5ないし6員の芳香族単環式複素環（例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール

、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジンなど)、及び8ないし12員の芳香族縮合複素環(例えば1H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール、ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-4-イウム、ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-4-イウム、ピロロ[2, 3-c]ピラゾール、ピロロ[3, 2-c]ピラゾール、ピロロ[3, 4-c]ピラゾール、1H-ピロロ[3, 2-c]ピラゾール、ピロロ[1, 2-b]ピラゾール-7-イウム、1H-フロ[2, 3-d]イミダゾール、1H-フロ[3, 4-d]イミダゾール、1H-フロ[2, 3-c]ピラゾール、1H-フロ[2, 3-d]イミダゾール、1H-フロ[3, 2-c]ピラゾール、1H-フロ[3, 4-c]ピラゾール、1H-チエノ[2, 3-d]イミダゾール、チエノ[2, 3-b]フラン、4H-イミダゾ[4, 5-d]チアゾール、イミダゾ[2, 1-b]チゾール、5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾールなどが用いられる。

「非芳香族複素環」として具体的に例示すると、例えばピロリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、キヌクリジン、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ジオキソラン、チアザン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、アゼパン、ペルヒドロインドール、ペルヒドロピロロ[2, 3-d]ピリジン、ペルヒドロピロロ[3, 2-d]ピリジンなどの4ないし10員または5ないし8員の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環(脂肪族複素環)などが用いられる。

ここで、B環がさらに置換されていてもよい二環式の環の場合、Y<sup>1</sup>におけるCR<sup>2</sup>またはY<sup>2</sup>におけるCR<sup>4</sup>もしくは窒素原子はB環の一部を構成していてもよい。

#### 【0024】

R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基；A環およびA<sup>a</sup>環で示される「置換されていてもよい5ないし8員環」における置換基；B環およびB<sup>a</sup>環で示される「さらに置換されていてもよい4ないし10員環」における置換基；C環およびC<sup>a</sup>環で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」における置換基；A環の「置換されていてもよいベンゼン環」における置換基；B環の「置換されていてもよいピロ

リジン環」、「置換されていてもよいピペリジン環」、「置換されていてもよいピペラジン環」、「置換されていてもよいモルホリン環」、「置換されていてもよいチオモルホリン環」または「置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環」における置換基など本発明における置換基としては、特に限定されないが、例えば(i)置換されていてもよいアルキル基、(ii)置換されていてもよいアルケニル基、(iii)置換されていてもよいアルキニル基、(iv)置換されていてもよいアリール基、(v)置換されていてもよいアラルキル基、(vi)置換されていてもよいシクロアルキル基、(vii)置換されていてもよいシクロアルケニル基、(viii)置換されていてもよい複素環基、(ix)置換されていてもよいアミノ基、(x)置換されていてもよいイミドイル基（例えば、式 $-C(U')=N-U$ 〔式中、UおよびU'はそれぞれ水素原子又は置換基を示す（Uは好ましくは水素原子を示す）で表される基等〕、(xi)置換されていてもよいアミジノ基（例えば、式 $-C(NE'E'')=N-E$ 〔式中、E、E'およびE''はそれぞれ水素原子又は置換基を示す（Eは好ましくは水素原子を示す）〕で表される基等）、(xii)置換されていてもよい水酸基、(xiii)置換されていてもよいチオール基、(xiv)置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、(xv)エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(xvi)置換されていてもよいチオカルバモイル基、(xvii)置換されていてもよいスルファモイル基、(xviii)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、(xix)シアノ基、(xx)イソシアノ基、(xxi)シアネート基、(xxii)イソシアネート基、(xxiii)チオシアネート基、(xxiv)イソチオシアネート基、(xxv)ニトロ基、(xxvi)ニトロソ基、(xxvii)スルホン酸由来のアシル基、(xxviii)カルボン酸由来のアシル基、(xxix)オキソ基、(xxx)C<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ基等が用いられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換されていてもよい。

#### 【0025】

前記置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオ

ペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等を用いることができる。ここで、アルキル基の置換基としては、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC<sub>1</sub>-6アルコキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、低級アルケニル基（例、ビニル、アリル等のC<sub>2</sub>-6アルケニル等）、低級アルキニル基（例、エチニル、プロパルギル等のC<sub>2</sub>-6アルキニル等）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例、5ないし6員の単環式芳香族複素環基（例、ピリジル等）で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基またはアシル基（例、ホルミル、C<sub>2</sub>-6アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等）で置換されていてもよいカルバモイル基、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル等）等を用いることができ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

#### 【0026】

前記の「置換されていてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、後述する「置換されていてもよい芳香環」等の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものを用いることができる。

#### 【0027】

前記置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニ

ル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC<sub>2</sub>-6アルケニル等を用いることができる。ここで、アルケニルの置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

#### 【0028】

前記置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC<sub>2</sub>-6アルキニルを用いることができる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

#### 【0029】

前記置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC<sub>6</sub>-14アリール等を用いることができる。ここで、アリール基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

#### 【0030】

前記置換基としての「置換されていてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等のC<sub>7</sub>-11アラルキル等を用いることができる。ここで、アラルキル基の置換基としては前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同

様な数の同様なものを用いることができる。

### 【0031】

前記置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC<sub>3</sub>—7シクロアルキル等を用いることができる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

### 【0032】

前記置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC<sub>3</sub>—7シクロアルケニル等を用いることができる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

### 【0033】

前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、例えば環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等を用いることができる。

ここで「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の単環式芳香族複素環基、および



例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1,2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1,5-a] ピリジル、イミダゾ [1,2-a] ピリジル、イミダゾ [1,5-a] ピリジル、イミダゾ [1,2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1,2-a] ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-a] ピリジル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-b] ピリダジニル等の8~12員の縮合多環式芳香族複素環基等を用いることができる。

#### 【0034】

ここで「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル等のように前記した単環式芳香族複素環基又は縮合多環式芳香族複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等を用いることができる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としては、低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）、低級アルケニル基（例、ビニル、アリル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等）、低級アルキニル基（例、エチニル、プロパルギル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル等）、アシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル等）、置換されていてもよいアミノ基、置換されてい

もよい水酸基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、置換されていてもよいイミドイル基、置換されていてもよいアミノ基等を用いることができる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミノ基」としては、後述する「置換されていてもよい芳香環」等の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものを用いることができる。

#### 【0035】

前記置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、における置換基としては、例えば、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）および  $C_{7-11}$  アルキルアリール基（例えば *o*-トルイル、*m*-トルイル、*p*-トルイル、キシリル、メシチル等、好ましくは  $C_{1-5}$  アルキル-フェニル等）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の  $C_{1-6}$  アルキル等）、アシル基（ $C_{1-6}$  アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニル基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基（例

、ベンジルオキシカルボニル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル、好ましくはフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル等)、アリールアルケニル(例、シンナミル等のC<sub>8-10</sub>アリールアルケニル、好ましくはフェニル-C<sub>2-4</sub>アルケニル等)、複素環基(前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なもの、好ましくはピリジル、さらに好ましくは4-ピリジル等)等を用いることができる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

#### 【0036】

また、前記置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基(例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルイミドイル(例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイル等)、C<sub>1-6</sub>アルコキシイミドイル、C<sub>1-6</sub>アルキルチオイミドイル、アミジノ等)、1~2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基等で置換されていてもよい。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし2個置換していてもよい。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニルおよび4位に低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール等)等を有していてもよい1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノ等を用いることができる。

#### 【0037】

前記置換基としての「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」におけるアルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、

ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル等のC<sub>1</sub>—6アルキルスルフィニルを用いることができる。ここでアルキルスルフィニルの置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

#### 【0038】

前記置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、カルボキシル基、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、N—モノ置換カルバモイルおよびN,N—ジ置換カルバモイルを用いることができる。

ここで「アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec—ブトキシカルボニル、tert—ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC<sub>1</sub>—6アルコキシカルボニル（低級アルコキシカルボニル）等を用いることができ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1</sub>—3アルコキシカルボニル等が好ましい。該「低級アルコキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、水酸基、置換されていてもよいアミノ基〔該アミノ基は、例えば1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert—ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>—6アルキル等、好ましくはメチル、エチル等）、アシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1</sub>—6アルカノイル、ベンゾイル等）、カルボキシル基、C<sub>1</sub>—6アルコキシカルボニル等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、n—プロポキシ、イソプロポキシ、n—ブトキシ、イソブトキシ、sec—ブトキシ、tert—ブトキシ等のC<sub>1</sub>—6アルコキシ等、好ましくはメトキシ、エトキシ等

）等を用いることができる。また、これらの置換基は、同一または異なって1または2ないし3個（好ましくは1または2個）置換しているのが好ましい。

### 【0039】

ここで「アリアルオキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル、1-フェナントキシカルボニル等のC<sub>6</sub>-14アリアルオキシカルボニル等が好ましい。該「アリアルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC<sub>7</sub>-14アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、C<sub>6</sub>-10アリアル-C<sub>1</sub>-4アルコキシカルボニル等）が好ましい。該「アラルキルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「N-モノ置換カルバモイル」としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のC<sub>2</sub>-6アルケニル等）、シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3</sub>-6シクロアルキル等）、アリアル（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6</sub>-10アリアル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7</sub>-10アラルキル、好ましくはフェニル-C<sub>1</sub>-4アルキル等）、アリアルアルケニル（例、シンナミル等のC<sub>8</sub>-10アリアルアルケニル、好ましくはフェニル-C<sub>2</sub>-4アルケニル等）、複素環基（例えば前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のもの等）等を用いることができる。該低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリアル、アラルキル、アリアルアルケニル、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基として

の「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

#### 【0040】

ここで「N,N-ジ置換カルバモイル」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては前記した置換基としての「N-モノ置換カルバモイル」における置換基と同様なものを用いることができ、他方の例としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、C<sub>3</sub>-7シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C<sub>7</sub>-10アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル-C<sub>1</sub>-4アルキル等）等を用いることができる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイルとしては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7</sub>-10アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6</sub>-10アリール等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノカルボニル等を用いることができる。

#### 【0041】

前記置換基としての「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」の置換基としては、前記置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基」における「N-モノ置換カルバモイル」、「N,N-ジ置換カルバモイル」の置換基と同様なものを用いることができる。

#### 【0042】

前記置換基としての「スルホン酸由来のアシル」としては、例えば前記した「

「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニルとが結合したもの等を用いることができるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等のC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル等のアシルを用いることができる。

#### 【0043】

置換基としての「カルボン酸由来のアシル」としては、水素原子または前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したもの等を用いることができるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1</sub>-6アルカノイル、ベンゾイル等のアシルを用いることができる。

#### 【0044】

置換基としての「C<sub>1</sub>-4アルキレンジオキシ基」としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基、ブチレンジオキシ基等を用いることができ、同一の炭素上に置換していてもよく、異なる炭素上に置換していてもよい。

#### 【0045】

R<sup>6</sup>および「A環上またはB環上のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>以外の置換基」で示される「置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基」における置換基としては、前記置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」において用いられる置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

「A環上またはB環上のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>以外の置換基」で示される「置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基」における置換基としては、前記置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」において用いられる置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>およびR<sup>7</sup>で示される「置換されていてもよいアシル基」における置換基としては、前記置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」において用いられる置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

「A環上またはB環上のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>以外の置換基」で示される「置換さ

れていてもよいC<sub>1-6</sub>アシル基」における置換基としては、前記置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」において用いられる置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシミノ基で置換された炭素原子」における「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシミノ基」ならびに「A環上またはB環上のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>以外の置換基」で示される「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシミノ基」における置換基としては、前記置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」において用いられる置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

「A環上またはB環上のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>以外の置換基」で示される「置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ基」における置換基としては、前記置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」において用いられる置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

#### 【0046】

Mで示される「脱離基」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、トリフルオロメタンスルホナート、p-トルエンスルホナート、メタンスルホニル等を用いることができる。

#### 【0047】

A環およびA<sup>a</sup>環は置換されていてもよく、X<sup>1</sup>および／またはX<sup>2</sup>ならびにX<sup>1a</sup>および／またはX<sup>2a</sup>が炭素原子である場合、もちろんこの炭素原子は置換されていてもよい。この場合の置換基は、前記R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>5a</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

B環およびB<sup>a</sup>環は置換されていてもよく、Y<sup>2</sup>ならびにY<sup>2a</sup>が窒素原子である場合、もちろんこの窒素原子は置換されていてもよい。この場合の置換基は、前記「置換されていてもよいアミノ基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

#### 【0048】

A環またはA<sup>a</sup>環としては、特に好ましくは、置換されていてもよいベンゼン環



、置換されていてもよいフラン環、置換されていてもよいジヒドロフラン環、置換されていてもよい、シクロペンテン環、置換されていてもよいシクロヘキセン環、置換されていてもよいジヒドロピラン環、置換されていてもよいピラン環、置換されていてもよいチオフェン環、置換されていてもよいピロール環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいピロリン環、置換されていてもよいピロリジン環、置換されていてもよいピペリジン環などを用いることができる。

B環またはBA環としては、特に好ましくは、置換されていてもよいピロリン環、置換されていてもよいピロリジン環、置換されていてもよいピペリジン環、置換されていてもよいピペラジン環、置換されていてもよいモルホリン環、置換されていてもよいチオモルホリン環または置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環などを用いることができる。

R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>およびR<sup>7</sup>としては、特に好ましくは、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基などを用いることができる。

B環上のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>以外の置換基としては、特に好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基などを用いることができる。

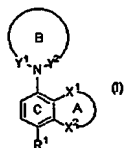
#### 【0049】

##### [一般製造法]

本願発明化合物は一般有機合成法により製造することができるが、例えば以下の方法で合成することができる。

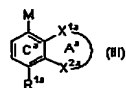
本発明の化合物 (I) は以下に示す方法で合成することができる。

#### 【化13】



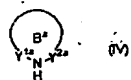
本発明の化合物 (I) は、例えば式 (III)

【化14】



〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩と、式 (IV)

【化15】



〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩とを反応させ、保護基を有する場合は保護基を除去することにより製造することができる。Mで示される「脱離基」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、トリフルオロメタンスルホナート、p-トルエンスルホナート、メタンスルホンイル等を用いることができる。

化合物 (IV) またはその塩は化合物 (III) 1 モルに対して通常 1 から 3 モル用いる。この反応は必要に応じ、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムt-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン (DIEA)、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン (DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノン-5-エン (DBN) 等の塩基を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。更に触媒として遷移金属触媒 (例えば、J.O.C., 1997, 62, pp1264-1267) を用いることも好適である。

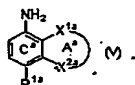
例えば、反応は、不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、DMF、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等、あるいは

これらの混合溶媒中で行うことができる。反応は約 0℃ないし 180℃の温度範囲で行われる。反応時間は特に限定されないが、通常 0.1 時間から 100 時間、好ましくは、0.5 時間から 72 時間である。

# 【0050】

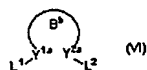
化合物 (I) はまた、例えば式 (V)

## 【化 16】



〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩と、式 (VI)

## 【化 17】



〔式中、Bb は前記式 (V) のアミノ基と反応し閉環した後 Ba 環となる鎖状部分を、L<sup>1</sup> および L<sup>2</sup> は同一または異なって脱離基を示す。他の記号は前記と同意義である。〕で表される化合物とを反応させ、保護基を有する場合は保護基を除去することにより製造することができる。L<sup>1</sup> および L<sup>2</sup> で示される「脱離基」としては、同一または異なって、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、トリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル等のスルホニル基を用いることができる。

化合物 (VI) は化合物 (V) またはその塩 1 モルに対して通常 1 から 3 モル用いる。この反応は必要に応じ、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン (DIEA)、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン (DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノン-5-エン (DBN) 等の塩基やヨウ化ナトリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。

例えば、反応は、不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、DMF、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等、あるいはこれらの混合溶媒中で行うことができる。反応は約 0℃ないし 180℃の温度範囲で行われる。反応時間は特に限定されないが、通常 0.1 時間から 100 時間、好ましくは、0.5 時間から 24 時間である。

さらに、化合物 (I) 中の B 環上の 1 個またはそれより多くの置換基を、他の置換基に変換することができる。例えばそれ自体公知の方法に準じて、カルボニル基を還元してアルコールへと導き、アルコールを脱水してオレフィンへと導き、または、アルコールをアルキル化してエーテルに導くこともできる。

出発物質として用いる化合物 (III)、(IV)、(V)、(VI) は、公知の方法またはそれに準じた方法により合成することができ、例えば後記の参考例に示す方法により製造することができる。

また、前記化合物 (II) も、前記の方法または公知の方法もしくはそれに準じた方法により合成することができる。

ここで、上記式中の基は、一般有機合成上用いられる保護基で保護されていてよく、反応後所望により公知の方法で保護基を除去することができる。

#### 【0051】

かくして得られた化合物 (I) または (II) は、自体公知の分離手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、液性変換、塩析、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等により単離、精製することができる。

化合物 (I) または (II) が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または、目的とする他の塩に変換することができる。

化合物 (I) または (II) は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。

化合物 (I) または (II) が光学活性体の混合物として得られる場合には、自体公知の光学分割手段により目的とする (R) 体または (S) 体に分離することができる。

化合物 (I) または (II) は同位元素 (例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$  等) 等で標識されていてもよい。

#### 【0052】

本発明中の一般式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) および (VI) で表される化合物は塩を形成していてもよい。化合物の塩としては反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、アミノ酸との塩などが用いられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、並びにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが用いられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ピリジンジールアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が用いられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が用いられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が用いられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が用いられる。

#### 【0053】

化合物 (I) もしくは (II) またはその塩 (以下、化合物 (I) と略記する) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物 (

I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等) ; 化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) 等が用いられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

#### 【0054】

本発明の化合物 (I)、(II) もしくはその塩またはそのプロドラッグ (以下、本発明の化合物と略記する場合がある) は、アンドロゲン受容体モデュレーター作用、特にアンドロゲン受容体アゴニスト作用を有し、哺乳動物におけるアンドロゲン受容体アゴニストの投与が有効な疾患の予防または治療に用いることができる。アンドロゲン受容体アゴニストの投与が有効な疾患には、ハイポゴナディズム、骨粗鬆症、ホルモン抵抗性癌 (特に LHRH アゴニスト抵抗性癌)、更年期障害、貧血、動脈硬化、アルツハイマー病、勃起不全、うつ病または消耗性疾患などが含まれる。

本発明の化合物は、種々の癌のなかでもホルモン抵抗性を獲得した、乳癌、前立腺癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、膀胱癌、甲状腺癌、骨腫瘍、陰茎癌に対する予防または治療剤として用いることができ、特に前立腺癌の予防または治療剤として有用である。

ホルモン抵抗性癌としては、例えばLHRH誘導体抵抗性癌が挙げられ、好ましくはLHRHアゴニスト抵抗性癌である。

本発明の化合物は、毒性が低く、そのまま医薬として、または自体公知の薬学的に許容しうる担体等と混合して哺乳動物（例、ヒト、ウマ、ウシ、犬、猫、ラット、マウス、ウサギ、ブタ、サル等）に対して医薬組成物として用いることができる。

医薬組成物の中に本発明の化合物とともに他の活性成分、例えば下記のホルモン療法剤、抗癌剤（例えば、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤等）等を含含有させてもよい。

#### 【0055】

本発明の化合物を医薬として、ヒト等の哺乳動物に投与するにあたって、投与方法は通常例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤等として経口的、あるいは注射剤、坐剤、ペレット等として非経口的に投与できる。「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膈内および腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与あるいは直接病巣への投与を含む。

本発明の化合物の投与量は、投与ルート、症状等によって異なるが、例えば乳癌、前立腺癌を持つ患者（体重40ないし80kg）に抗癌剤として経口投与する場合、例えば1日0.1～200mg/kg体重、好ましくは1日1～100mg/kg体重、さらに好ましくは1日1～50mg/kg体重である。この量を1日1回または2～3回に分けて投与することができる。

#### 【0056】

本発明の化合物は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤；またはシロップ剤、注射剤等の液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用されている各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が用いられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が用いられる。

結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が用いられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム等が用いられる。

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等が用いられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が用いられる。

懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が用いられる。

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マン



ニトール等が用いられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が用いられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコール等が用いられる。

防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が用いられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸等が用いられる。

#### 【0057】

医薬組成物は、剤型、投与方法、担体等により異なるが、本発明の化合物を製剤全量に対して通常0.1～95% (w/w) 含有させることにより、常法に従って製造することができる。

また、(1) 本発明の化合物の有効量を投与することと、(2) ①他の抗癌剤の有効量を投与すること、②ホルモン療法剤の有効量を投与すること、および③非薬剤療法からなる群から選ばれる1～3種とを組み合わせることにより、より効果的に癌を予防・治療することができる。非薬剤療法としては、例えば、手術、放射線療法、遺伝子療法、温熱療法、凍結療法、レーザー灼熱療法等が用いられ、これらを2種以上組み合わせることもできる。

例えば、本発明化合物は、他のホルモン療法剤、抗癌剤（例えば、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤）、制吐剤等（以下、併用薬物と略記する）とを併用して使用することができる。

本発明の化合物は単剤として使用しても優れた抗癌作用を示すが、さらに前記併用薬物の一つまたは幾つかと併用（多剤併用）することによって、その効果をより一層増強または患者のQOLを改善させることができる。

#### 【0058】

該「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリル

エストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン等）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン等）、抗アンドロゲン薬（例、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド等）、5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エプリステリド等）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン等）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アビラテロン等）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾール等）、LH-RH誘導体等が用いられる。好ましくはLH-RH誘導体である。

該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤等が用いられる。

「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピボプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジプロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンステマラマー、カルボコン、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン等が用いられる。

「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビ

ン、エミテフル等)、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン等が用いられる。

「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸プレオマイシン、硫酸プレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン等が用いられる。

「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタクセル、DJ-927、ビノレルビン等が用いられる。

該「免疫療法剤(BRM)」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール等が用いられる。

該「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が用いられ、具体的には、(1)EGF(epidermal growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質[例、EGF、ハレグリン(HER2リガンド)等]、(2)インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質[例、インシュリン、IGF(insulin-like growth factor)-1、IGF-2等]、(3)FGF(fibroblast growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質[例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF(keratinocyte growth factor)、FGF-10等]、(4)その他の細胞増殖

因子〔例、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ )、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor) 等〕等があげられる。

該「細胞増殖因子の受容体」としては、前記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ハレグリン受容体 (HER2)、インシュリン受容体、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2等があげられる。

該「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、トラスツズマブ (ハーセプチン (商標) ; HER2抗体)、メシル酸イマチニブ、ZD1839またはセツキシマブ等があげられる。

前記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼI阻害薬 (例、イリノテカン、ノギテカン、エキサテカン (DX-8951f、DE-310)、ルビテカン、T-0128等)、トポイソメラーゼII阻害薬 (例えば、ソブゾキササン等)、分化誘導剤 (例、レチノイド、ビタミンD類等)、血管新生阻害薬、 $\alpha$ -ブロッカー (例、塩酸タムスロシン等)、TZT-1027等も用いることができる。

「制吐剤」としては、オンダンセトロン、塩酸トロピセトロン、アザセトロン、ラモセトロン、グラニセトロン、ドラセトロンメシレート、パロノセトロンなどの5-HT<sub>3</sub>拮抗剤、ドンペリドン、モサプリド、メトクロプラミドなどの5-HT<sub>4</sub>拮抗剤などの消化管運動促進薬；トリメブチンなどの消化管運動調律薬；マレイン酸プロクロルペラジン、プロメタジン、チエチルペラジンなどのフェノチアジン系薬剤；ハロペリドール、フェノールフタレイン酸クロルプロマジン、ジアゼパム、ドロペリドールなどの精神安定剤；デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン等などのステロイド剤；その他、ジメチルヒドリン酸、ジフェンヒドラミン、ヒヨスチン、臭酸ヒヨスチン、テトラベナジンなどを用いることができる。

## 【0059】

前記LH-RH誘導体としては、ホルモン依存性疾患、特に性ホルモン依存性癌（例、前立腺癌、子宮癌、乳癌、下垂体腫瘍、肝癌など）、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、思春期早発症、月経困難症、無月経症、月経前症候群、多房性卵巣症候群等の性ホルモン依存性の疾患および避妊（もしくは、その休業後のリバウンド効果を利用した場合には、不妊症）に有効なLH-RH誘導体またはその塩が用いられる。さらに性ホルモン非依存性であるがLH-RH感受性である良性または悪性腫瘍などに有効なLH-RH誘導体またはその塩も用いられる。

LH-RH誘導体またはその塩の具体例としては、例えば、トリートメント  
ウィズ GnRH アナログ：コントラバーシス アンド パースペクティブ（  
Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives）[パルテノン  
パブリッシング グループ（株）（The Parthenon Publishing Group Ltd.）発行  
1996年]、特表平3-503165号公報、特開平3-101695号、同7-  
97334号および同8-259460号公報などに記載されているペプチド類  
が用いられる。

## 【0060】

LH-RH誘導体としては、LH-RHアゴニストまたはLH-RHアンタゴ  
ニストが挙げられるが、LH-RHアンタゴニストとしては、例えば、式  
X-D2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-A-B-Leu-C-Pro-DAlaNH<sub>2</sub>

[式中、XはN(4H<sub>2</sub>-furoyl)GlyまたはNAcを、AはNMeTyr、Tyr、Aph(Atz)、NMeA  
ph(Atz)から選ばれる残基を、BはDLys(Nic)、DCit、DLys(AzaglyNic)、DLys(Az  
aglyFur)、DhArg(Et<sub>2</sub>)、DAph(Atz)およびDhCiから選ばれる残基を、CはLys(Nis  
p)、ArgまたはhArg(Et<sub>2</sub>)をそれぞれ示す]で表わされる生理活性ペプチドまたは  
その塩などが用いられ、特に好ましくはアバレリクス、ガニレリクス、セトロレ  
リクス、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6  
-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベン  
ジル)-6-[4-(3-エチルウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン

-2,4(1H,3H)-ジオン、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-エチルウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン 塩酸塩などが用いられる。

LH-RHアゴニストとしては、例えば、式

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

〔式中、YはDLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2NalおよびDHis(ImBzl)から選ばれる残基を、ZはNH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>またはGly-NH<sub>2</sub>をそれぞれ示す〕で表わされる生理活性ペプチドまたはその塩などが用いられる。例えば、酢酸ゴセレリン、ブセレリンなどである。特に、YがDLeuで、ZがNH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であるペプチド（即ち、5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>で表されるペプチドA；リユープロレリン）またはその塩（例、酢酸塩）が好適である。

# 【0061】

本明細書中に記載されるポリペプチドにおけるアミノ酸、ペプチド、保護基等に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

略号の例を以下に示す。

Abu	: アミノ酪酸
Aibu	: 2-アミノ酪酸
Ala	: アラニン
Arg	: アルギニン
Gly	: グリシン
His	: ヒスチジン
Ile	: イソロイシン
Leu	: ロイシン
Met	: メチオニン
Nle	: ノルロイシン
Nval	: ノルバリン

P h e	: フェニルアラニン
P h g	: フェニルグリシン
P r o	: プロリン
(P y r) G l u	: ピログルタミン酸
S e r	: セリン
T h r	: スレオニン
T r p	: トリプトファン
T y r	: チロシン
V a l	: バリン
D 2 N a l	: D-3-(2-ナフチル) アラニン残基
D S e r ( t B u)	: O-tert-ブチル-D-セリン
D H i s (I m B z l)	: N <sup>1</sup> -ベンジル-D-ヒスチジン
P A M	: フェニルアセタミドメチル
B o c	: t-ブチルオキシカルボニル
F m o c	: 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル
C l - Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
B r - Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
B z l	: ベンジル
C l <sub>2</sub> - B z l	: 2,6-ジクロロベンジル
T o s	: p-トルエンシルホニル
H O N b	: N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキ シイミド
H O B t	: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
H O O B t	: 3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2, 3-ベンゾトリアジン
M e B z l	: 4-メチルベンジル
B o m	: ベンジルオキシメチル
B u m	: t-ブトキシメチル
T r t	: トリチル

DNP : ジニトロフェニル

DCC : N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド

#### 【0062】

前記した中でも、併用薬としては、LH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリン等）等が好ましい。

#### 【0063】

本発明の化合物と併用薬物との併用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の化合物と併用薬物の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が用いられる。以下、これらの投与形態をまとめて、本発明の併用剤と略記する。

#### 【0064】

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）前記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与するこ



とができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膈内および腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、前記した本発明の医薬組成物に使用されるものと同様のものを使用することができる。

#### 【0065】

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

#### 【0066】

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン等）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マク

ロゴール等)、可溶剤(例、グリセリン、エタノール等)、緩衝剤(例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、pH調節剤(例、塩酸、水酸化ナトリウム等)、保存剤(例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等)、溶解剤(例、濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(例、プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等)等と共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油等の植物油、プロピレングリコール等の溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

#### 【0067】

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を例えば、賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプン等)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウム等)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース等)又は滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000等)等を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合)および色素(例、ベンガラ、二酸化チタン等)等が用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

#### 【0068】

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。前

記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）等〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）等〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油等）等が用いられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニル重合体、アクリル酸重合体等が用いられる。

前記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤等が用いられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）等の経口投与用製剤に成型するか、坐剤等の直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて前記した剤形とすることができる。

#### 【0069】

以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

##### 〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

前記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモール等の有機酸塩等が用いられる。

注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は0.5～50 w/v%、好ましくは3～20 w/v%程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸

塩の濃度は0.5～50 w/v %、好ましくは3～20 w/v %が好ましい。

#### 【0070】

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）等を適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤はpH調節剤の添加により2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により前記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌等を行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

#### 【0071】

##### 〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマー等の被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロース等のセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート等のセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレート等のポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）等のオイドラギット類（ローム・ファーマ社）等のアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラプリーワックス（フロイント産業）等）等の硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィン等のワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が用いられる。

#### 【0072】

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸等の中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（前記はいずれもBFグッドリッチ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）等の架橋型ポリアクリル酸重合体を用いられる。

#### 【0073】

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩等の硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のヒドロキシアシル基又はカルボキシアシル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール等が用いられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5～約40% (w/w)、さらに好ましくは約5～約35% (w/w)である。ここで前記% (w/w) は被膜剤液から溶媒 (例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等) を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

#### 【0074】

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマー等を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

##### I. 薬物を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核 (以下、単に核と称することがある) の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒等の粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400  $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法等により調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w) である。

#### 【0075】

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコース等の糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチ等が用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニック F68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉等が用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスポビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) 等が用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコール等が用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸が用いられる。

#### 【0076】

核は前記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノール等）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤等との混合物を少量づつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約  $100\ \mu\text{m}$  ないし約  $1,500\ \mu\text{m}$  であるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルク等の滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対し

て約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

### 【0077】

#### II. 核の被膜剤による被覆

前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質及び pH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法等が用いられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし35% (w/w) である。

### 【0078】

被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトン等の低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライド等が用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸を加えてもよい。



噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸等を滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコール等を可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルク等の帯電防止剤を混合してもよい。

#### 【0079】

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物等）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤等）であってもよい。経口投与剤、注射剤等非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101等）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システイン等が用いられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトール等が用いられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

#### 【0080】

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常前記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化

成(株)製、アクジゾル)、クロスポビドン(例えば、BASF社製、コリドンCL)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(信越化学(株))、カルボキシメチルスターチ(松谷化学(株))、カルボキシメチルスターチナトリウム(木村産業製、エキスプロタブ)、部分 $\alpha$ 化デンプン(旭化成(株)製、PCS)等が用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作る等により顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計等により適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05~約30w/w%、好ましくは約0.5~約15w/w%である。

#### 【0081】

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には前記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤(例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリン等)、滑沢剤(例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸(例えば、アエロジル(日本アエロジル))、界面活性剤(例えば、アルキル硫酸ナトリウム等のアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤等)、着色剤(例えば、タール系色素、カラメル、ペンガラ、酸化チタン、リボフラビン類)、必要ならば、橋味剤(例えば、甘味剤、香料等)、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤等が用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸等の有機酸を加えてもよい。

前記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドン等が好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。前記混合は、

一般に用いられる方法、例えば、混合、練合等により行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、パーティクルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法等により造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

#### 【0082】

##### 〔3〕舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤等の固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤等の補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピルー $\beta$ -シクロデキストリン等）等を含有していてもよい。

前記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が用いられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が用いられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素等が用いられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウム等の膨

潤性親水性担体が用いられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロース等）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩等が用いられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等が好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウム等が用いられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

#### 【0083】

舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により前記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤等の補助剤を混合してもよい。前記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコール等の溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

#### 【0084】

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および前記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤等を水等の溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤等の添加物を加えてもよい。フィルム

に適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコール等のグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボポール）を含有させたりしてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクタープレート等の塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

#### 【0085】

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明の化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が用いられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ (psyllium) 種子タンパク等の動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタン等のゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドン等の合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックス等から誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロース等の糖類；シクロデキストリン等の環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウム等の無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロシキプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニン等の炭素原子数が2から12までのアミノ酸等が含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液又

は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

#### 【0086】

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香料、甘味料若しくは食味マスキング剤等の二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラルド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号等のFD&C染料が用いられる。適当な香料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、テリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチン等が含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の化合物または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）本発明の化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤（前記、舌下錠、バッカル等）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

#### 【0087】

前記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤

全体に対する含有量は、約 0.01～約 10 重量%、好ましくは約 1～約 5 重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約 0.1～約 90 重量%、好ましくは、約 10～約 70 重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約 0.1～約 50 重量%、好ましくは約 10～約 30 重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約 0.1～約 30 重量%、好ましくは約 10～約 25 重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約 0.1～約 10 重量%、好ましくは約 1～約 5 重量%である。前記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤等の添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

#### 【0088】

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間等により異なるが、例えば、前立腺癌の患者（成人、体重約 60 kg）一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ 1 日約 0.01～約 1000 mg/kg、好ましくは約 0.01～約 100 mg/kg、より好ましくは約 0.1～約 100 mg/kg、とりわけ約 0.1～約 50 mg/kg を、なかでも約 1.5～約 30 mg/kg を 1 日 1 回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物 1 kg 体重あたり約 0.001～2000 mg、好ましくは約 0.01～500 mg、さらに好ましくは、約 0.1～100 mg 程度であり、これを通常 1 日 1～4 回に分けて投与する。

#### 【0089】

本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時

間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明の化合物を投与する方法が用いられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が用いられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約0.001～2.00mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約0.005～100mg/kgを1日量として経口投与する。

#### 【0090】

また、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を、例えば（1）手術、（2）アンジオテンシンII等を用いる昇圧化学療法、（3）遺伝子療法、（4）温熱療法、（5）凍結療法、（6）レーザー焼灼法、（7）放射線療法等の非薬剤療法と組み合わせることもできる。

例えば、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を手術等の前または後に、あるいはこれら2、3種を組み合わせた治療前または後に使用することによって、耐性発現の阻止、無病期（Disease-Free Survival）の延長、癌転移あるいは再発の抑制、延命等の効果が得られる。

また、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤による治療と、支持療法〔(i)各種感染症の併発に対する抗生物質（例えば、パンスポリン等のβ-ラクタム系、クラリスロマイシン等のマクロライド系等）の投与、(ii)栄養障害改善のための高カロリー輸液、アミノ酸製剤、総合ビタミン剤の投与、(iii)疼痛緩和のためのモルヒネ投与、(iv)悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン濃度低下、脱毛、肝障害、腎障害、DIC、発熱等のような副作用を改善する薬剤の投与および(v)癌の多剤耐性を抑制するための薬剤の投与等〕を組み合わせることもできる。

前記の処置を施す前または施した後に、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を経口投与（徐放性を含む）、静脈内投与（bolus、infusion、包接体を含



む)、皮下および筋注(bolus、infusion、徐放性を含む)、経皮、腫瘍内および近位投与によって投与するのが好ましい。

手術等の前に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与する場合の時期としては、例えば、手術等の約30分～24時間前に1回投与することもできるし、あるいは手術等の約3ヶ月～6ヶ月前に1～3サイクルに分けて投与することもできる。このように、手術等の前に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与することにより、例えば癌組織を縮小させることができるので、手術等がしやすくなる。

手術等の後に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与する場合の時期としては、手術等の約30分～24時間後に、例えば数週間～3ヶ月単位で反復投与することができる。このように、手術等の後に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与することにより、手術等の効果を高めることができる。

#### 【0091】

本発明者らはアンドロゲン受容体アゴニストが意外にも、ホルモン抵抗性癌の増殖を抑えること、さらに本発明化合物のような非ステロイド骨格を有するアンドロゲン受容体アゴニストがホルモン抵抗性癌の予防・治療に有用であることを見出した。

本発明の目的は、さらにアンドロゲン受容体アゴニストを投与するホルモン抵抗性癌の予防・治療方法およびアンドロゲン受容体アゴニストを含有してなるホルモン抵抗性癌の予防・治療剤を提供することにある。

アンドロゲン受容体アゴニストとしては、ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニストと非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニストを用いることができる。

ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニストとしては、デヒドロエピアンドロステロン(dehydroepiandrosterone)、テストステロン(testosterone)、ジヒドロテストステロン(DHT: dihydrotestosterone)、アンドロステンジオン(androstendione)などの内因性アンドロゲンおよびメスタノロン(Mestanolone)、オキシメステロン(Oxymesterone)、メタンドロステノロン(Methandrostenolone)、フルオキシメステロン(Fluoxymesterone)、クロロテストステロン ア

セテート (Chlorotestosteroneacetate)、メテノロン アセテート (Methenolone acetate)、オキシメトロン (Oxymetholone)、スタノゾロール (Stanozolol)、フラザボール (Furazabol)、オキサンドロロン (Oxandrolone)、19-ノルテストステロン (19-Nortestosterone)、ノルエタンドロロン (Norethandrolone)、エチルエストレノール (Ethylestrenol)、ノルボレトン (Norbolethone) などの合成アンドロゲン (アナボリックステロイド) などを用いることができる。

非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニストとしては本発明化合物 (I) の他、LGD-2226などを用いることができる。

アンドロゲン受容体アゴニストとしては、前記の化合物を単独でまたは2以上の化合物をあわせて用いることができるが、特に好ましくは、非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニストである。

#### 【0092】

癌としては、前立腺癌などが挙げられる。

ホルモン抵抗性癌としては、例えばLHRH誘導体抵抗性癌などが挙げられる。好ましくはLHRH誘導体抵抗性前立腺癌であり、より好ましくはLHRHアゴニスト抵抗性癌であり、さらに好ましくはLHRHアゴニスト抵抗性前立腺癌である。

ここで、LHRH誘導体およびLHRHアゴニストとしては前記定義に同じ化合物を用いることができる。

#### 【0093】

アンドロゲン受容体アゴニストを投与するホルモン抵抗性癌の予防・治療方法としては、

(a) ホルモン抵抗性の前立腺癌細胞を有する哺乳動物に対してアンドロゲン受容体アゴニスト (特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト) またはその塩などを有効量投与すること、

(b) 前立腺癌細胞を有する哺乳動物に対してLHRH誘導体またはその塩などを有効量投与し、前立腺癌細胞がホルモン抵抗性となった後、アンドロゲン受容体アゴニスト (特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト) またはその塩を有効量投与すること、

(c) 前立腺癌細胞を有する哺乳動物に対してLHRH誘導体またはその塩の有効量とアンドロゲン受容体アゴニスト（特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト）またはその塩の有効量とを組合わせて投与すること、

(d) 前立腺癌細胞を有する哺乳動物に対してLHRH誘導体またはその塩の有効量とアンドロゲン受容体アゴニスト（特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト）またはその塩の有効量とを組合わせて投与して前立腺癌を縮小した後、外科手術または放射線治療を行うこと、

(e) 1) ホルモン抵抗性の前立腺癌細胞にアンドロゲン受容体アゴニスト（特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト）またはその塩を一定期間投与し、2) その後当該癌細胞がホルモン依存性になった場合はLHRH誘導体、リアーゼ阻害薬、アロマターゼ阻害薬および抗アンドロゲン薬から選ばれる1もしくは2以上の化合物またはその塩を有効量投与し、当該癌細胞がホルモン抵抗性になった場合はアンドロゲン受容体アゴニスト（特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト）またはその塩を有効量投与し、3) 癌の治療目的が達成されるまで必要により2)の工程を繰り返すこと、

(f) 1) アンドロゲン受容体アゴニスト（特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト）またはその塩と2) LHRH誘導体、リアーゼ阻害薬、アロマターゼ阻害薬および抗アンドロゲン薬から選ばれる1もしくは2以上の化合物またはその塩とを交互に（例えば、3ヶ月ないし5年の期間において）有効量投与することなどが含まれる。

#### 【0094】

一定期間（例えば3ヶ月から5年）LHRH誘導体、リアーゼ阻害薬、アロマターゼ阻害薬もしくは抗アンドロゲン薬またはその塩を有効量投与することにより、前立腺癌細胞のホルモン抵抗性が高まることがある。その後アンドロゲン受容体アゴニスト（特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト）またはその塩を有効量投与することにより前立腺癌細胞の増殖を抑えまたは癌を縮小させることができる。アンドロゲン受容体アゴニスト（特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト）の投与を続け、前立腺癌細胞のホルモン抵抗性が再び普通の細胞のレベルに戻るか、当該前立腺癌の増殖が始まった（腫瘍体積などが増加し

た) 場合には、LHRH誘導体、リアーゼ阻害薬、アロマターゼ阻害薬および抗アンドロゲン薬から選ばれる 1 もしくは 2 以上の化合物またはその塩の投与に切り替え、その後このような癌のホルモン抵抗性の程度によって、LHRH誘導体、リアーゼ阻害薬、アロマターゼ阻害薬および抗アンドロゲン薬から選ばれる 1 もしくは 2 の化合物またはその塩 (癌細胞のホルモン抵抗性が通常の細胞 [例えばLNCaP104-S細胞 (Cancer Res, 54, p1566-1573)、LNCaP-FGC細胞など] と同レベルの場合) を投与するか、アンドロゲン受容体アゴニスト (特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト) またはその塩 (癌細胞のホルモン抵抗性が通常の細胞よりも高い場合 [例えばLNCaP104-R2細胞 (Cancer Res, 54, p1566-1573)、LNCaP-hr細胞など] ) 投与するか選択して切り替えることにより、前立腺癌に対して最適の治療を行うことが可能となる。

これらの投与の切り替えタイミングは治療毎に適宜設定できるが、例えば3ヶ月から5年、好ましくは6ヶ月年から4年、より好ましくは1年から3年、さらに好ましくは1年から2年のレンジで行うことができる。

したがって、一定期間LHRH誘導体 (例えばLHRHアゴニストなど)、リアーゼ阻害薬、アロマターゼ阻害薬または抗アンドロゲン薬などの投与によりMAB (Maximum androgen blockade) 療法などが行われた場合は前立腺癌のホルモン抵抗性が高まっている可能性が高く、本願発明のアンドロゲン受容体アゴニスト (特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト) またはその塩との併用による治療法が効果を発揮する。この場合、LHRH誘導体の投与を続けながらアンドロゲン受容体アゴニスト (特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト) を投与することもできるし、LHRH誘導体の投与を中止してアンドロゲン受容体アゴニスト (特に非ステロイド性アンドロゲン受容体アゴニスト) 投与に切り替えることもでき、双方の場合が本願発明に含まれる。

癌のホルモン抵抗性は、癌細胞のアンドロゲンへの反応性をみる方法で測定することもできるが、一定薬物投与下の腫瘍マーカーや生理学的指標、腫瘍体積などの増減で推定することもできる。

【0095】

【発明の実施の形態】

以下に参考例、実施例、製剤例および試験例を挙げて、本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例および実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、TLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行われた。TLCの観察においては、TLCプレートとしてメルク社製のキーゼルゲル60F254プレートを使用し、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは、同じくメルク社製のキーゼルゲル60F254 (70~230メッシュ) を用いた。NMRスペクトルは、プロトンNMRを示し、内部標準としてテトラメチルシランを用いてVARIAN Gemini-200 (200MHz型スペクトロメーター)、VARIAN Mercury-300 (300MHz) または日本電子株式会社 JMTCO400/54 (400MHz) 型にて測定し、 $\delta$  値をppmで表した。

赤外吸収スペクトル (IR) はパーキンエルマー社製Paragon 1000 を用いて測定した。

参考例および実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

- s : シングレット
- br : ブロード (幅広い)
- d : ダブルレット
- t : トリプレット
- q : クワルテット
- dd : ダブルダブルレット
- ddd : ダブルダブルダブルレット
- dt : ダブルトリプレット
- m : マルチプレット
- J : カップリング定数
- Hz : ヘルツ

【0096】

【実施例】

## 参考例 1

硫酸銅 (11.4 g) と水 (80 mL) の混合物にヨウ化ナトリウム (13.9 g) を室温に加え、0℃で10分間攪拌した。硫酸 (3.0 mL) 及び硝酸 (3.0 mL) を加え、5分後4-ニトロ-1-ナフチルアミン (5.00 g) を加えた。5分後、亜硝酸ナトリウム (2.57 g) と水 (5.0 mL) の混合物を0℃で1時間で加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液をチオ硫酸ナトリウム溶液、食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-ヨード-4-ニトロナフタレン (1.70 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.69-7.80 (2H, m), 7.87 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.25-8.28 (1H, m), 8.46-8.49 (1H, m).

【0097】

## 参考例 2

1-ヨード-4-ニトロナフタレン (1.70 g)、トリフルオロ酢酸ナトリウム (3.07 g)、ヨウ化銅 (I) (2.10 g)、1-メチル-2-ピロリドン (40 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下160℃で5時間攪拌した。室温に冷却後水及び酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用いて濾去した。母液を分配し、有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-ニトロ-4-(トリフルオロメチル) ナフタレン (897 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.74-7.83 (2H, m), 7.96 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.28-8.32 (1H, m), 8.39-8.45 (1H, m).

【0098】

## 参考例 3

1-ニトロ-4-(トリフルオロメチル) ナフタレン (813 mg)、10%パラジウム炭素 (50%含水、717 mg)、メタノール (16 mL) の混合物を水素雰囲気下室温で1.5時間攪拌した。パラジウム炭素をセライトを用いて濾去した。母液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製し、4-(トリフルオロメチル)-1-ナフチルアミン (634 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.46 (2H, br.s), 6.71 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.49-7.62 (2H, m), 7.66 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.82-7.85 (1H, m), 8.12-8.16 (1H, m).

【0099】

参考例 4

4-アミノ-1-ナフトニトリル (250 mg) とジクロロメタン (10 mL) の混合物に臭素 (75  $\mu\text{L}$ ) を室温で加えた。2.5時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム溶液、食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-アミノ-3-ブロム-1-ナフトニトリル (301 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.23 (2H, br.s), 7.59 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.8 and 1.4 Hz), 7.68 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.8 and 1.4 Hz), 7.93 (1H, s), 8.14-8.18 (1H, m). IR (KBr) 3366, 2215, 1632  $\text{cm}^{-1}$

【0100】

参考例 5

(S)-ニペコチン酸エチル (1.15 g) とテトラヒドロフラン (16 mL) の混合物に水素化リチウムアルミニウム (278 mg) を  $0^\circ\text{C}$  で加えた。室温に昇温しながら3時間攪拌した。水 (0.28 mL)、25%水酸化カリウム溶液 (0.28 mL)、水 (0.84 mL) を順次加え、15時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去後母液を濃縮し、(S)-3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン (797 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -11.3^\circ$  ( $c=0.730$ , MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07-1.20 (1H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 1.61-1.82 (3H, m), 2.39 (1H, dd,  $J=12.0$  and 9.9 Hz), 2.54-2.62 (3H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.40-3.54 (2H, m).

## 【0101】

## 参考例 6

(R) - ニペコチン酸エチル (1.15 g) とテトラヒドロフラン (16 mL) の混合物に水素化リチウムアルミニウム (278 mg) を 0℃ で加えた。室温に昇温しながら 3 時間攪拌した。水 (0.28 mL)、25% 水酸化カリウム溶液 (0.28 mL)、水 (0.84 mL) を順次加え、15 時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去後母液を濃縮し、(R) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン (852 mg) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +11.7^\circ$  ( $c = 0.730$ , MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07-1.20 (1H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 1.61-1.82 (3H, m), 2.39 (1H, dd,  $J = 12.0$  and 9.9 Hz), 2.54-2.62 (3H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.40-3.54 (2H, m).

## 【0102】

## 参考例 7

4 - アミノ - 1 - ニトロナフタレン (5.00 g) とジクロロメタン (120 mL) の混合物に臭素 (4.25 g) とジクロロメタン (10 mL) の混合物を室温で加えた。3 時間攪拌後亜硫酸ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸ナトリウム溶液、食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4 - アミノ - 3 - ブロム - 1 - ニトロナフタレン (1.33 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.55 (2H, br.s), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.4, 6.9$  and 1.5 Hz), 7.79 (1H, ddd,  $J = 8.4, 6.9$  and 1.5 Hz), 8.45-8.48 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.78-8.81 (1H, m).

## 【0103】

## 参考例 8

亜硝酸ナトリウム (336 mg) と硫酸 (1.7 mL) の混合物に 4 - アミノ - 3 - ブロム - 1 - ニトロナフタレン (500 mg) と酢酸 (3.5 mL) の混合物を 0



℃で加えた。30分攪拌後、ジエチルエーテルを加えた。生じた沈殿を濾取し、0℃の95%エタノールで洗浄した。得られた固体を0℃で水に加え、直ちにシアン化カリウム(792mg)、塩化銅(I)(463mg)、水(25mL)の混合物に加えた。30分攪拌後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-ブロム-4-ニトロ-1-ナフトニトリル(141mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84-7.92 (2H, m), 8.32 (1H, s), 8.36-8.47 (2H, m). IR (KBr) 2236, 1532  $\text{cm}^{-1}$

【0104】

参考例9

2-ブロム-4-ニトロ-1-ナフトニトリル(141mg)、鉄(134mg)、塩化アンモニウム(12mg)、エタノール(5.0mL)、水(1.5mL)の混合物を90℃で30分攪拌した。反応液を室温に冷却し、食塩水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-アミノ-2-ブロム-1-ナフトニトリル(81mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.79 (2H, br.s), 6.93 (1H, s), 7.56 (1H, ddd,  $J=8.4, 6.9$  and  $1.2$  Hz), 7.68 (1H, ddd,  $J=8.4, 6.9$  and  $1.2$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

IR (KBr) 2215, 1572, 1514  $\text{cm}^{-1}$

【0105】

参考例10

2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン(10.0g)、1M炭酸カリウム溶液(250mL)、テトラヒドロフラン(150mL)の混合物にベンジルオキシカルボニルクロリド(16.3g)を0℃で加えた。室温に昇温し、24時間攪拌した。2N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジincarボン酸ベンジル(15.2g)を

得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40-1.70 (6H, m), 2.91-2.99 (1H, m), 3.63 (1H, dt,  $J=11.1$  and 6.0 Hz), 3.84 (1H, ddd,  $J=11.1$ , 9.0 and 6.0 Hz), 4.01-4.05 (1H, m), 4.32-4.39 (2H, m), 5.13 (2H, ABq,  $J=12.3$  Hz), 7.27-7.38 (5H, m)

### 【0106】

#### 参考例 11

2- (ヒドロキシメチル) -1-ピペリジんカルボン酸ベンジル (3.00 g)、ジイソプロピルエチルアミン (6.3 mL)、ジクロロメタン (30 mL) の混合物にクロロメチルメチルエーテル (80%、2.42 g) を 0℃ で加えた。室温に昇温し、14 時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2- (メトキシメトキシメチル) -1-ピペリジんカルボン酸ベンジル (3.43 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41-1.78 (6H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.59 (1H, dd,  $J=9.9$  and 7.2 Hz), 3.67 (1H, dd,  $J=9.9$  and 7.2 Hz), 4.06-4.11 (1H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 5.13 (2H, ABq,  $J=12.3$  Hz), 7.27-7.37 (5H, m).

### 【0107】

#### 参考例 12

2- (メトキシメトキシメチル) -1-ピペリジんカルボン酸ベンジル (3.23 g)、10%パラジウム-炭素 (50%含水、1.17 g)、メタノール (50 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。触媒をセライトを用いて濾去し、母液を濃縮して、2- (メトキシメトキシメチル) ピペリジン (1.27 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04-1.83 (6H, m), 2.23 (1H, br.s), 2.58-2.81 (2H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.30-3.39 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.50 (1H, dd,  $J=9.2$  and 5.2 Hz),

4.63 (2H, s).

【0108】

参考例 13

水素化ナトリウム(60%油性、5.28 g)をヘキサンで洗浄し、テトラヒドロフラン(150 mL)に懸濁した。5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(14.7 g)を室温に加え、20分攪拌した。クロロメチルメチルエーテル(80%、15.9 g)を加え1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を1N水酸化ナトリウム溶液、食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-メトキシメトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(16.5 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.49 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.29 (1H, dd,  $J=9.0$  and  $3.0$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 10.46 (1H, s).

【0109】

参考例 14

5-メトキシメトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(17.0 g)とメタノール(150 mL)の混合物に水素化ホウ素ナトリウム(910 mg)を室温に加えた。20分攪拌後濃縮し、残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-メトキシメトキシ-2-ニトロベンジルアルコール(15.6 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.73 (1H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.49 (3H, s), 4.98 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 5.28 (2H, s), 7.05 (1H, dd,  $J=8.8$  and  $3.0$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

【0110】

参考例 15

5-メトキシメトキシ-2-ニトロベンジルアルコール(8.65 g)、トリエチルアミン(8.48 mL)、テトラヒドロフラン(130 mL)の混合物にメタ

ンスルホニルクロリド (3.77 mL) を 0℃ で加えた。30 分攪拌後濃縮し、得られた残渣にアセトン (150 mL) とヨウ化ナトリウム (21.2 g) を加えた。室温で 1 時間攪拌後濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、淡黄色固体 (10.8 g) を得た。マロン酸ジエチル (8.00 g) とジメチルスルホキシド (80 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60% 油性, 2.00 g) を室温に加え、20 分攪拌した。上述の淡黄色固体 (10.8 g) を加え、5 分攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2- [5- (メトキシメトキシ) -2-ニトロベンジル] マロン酸ジエチル (10.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.47 (3H, s), 3.53 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 3.88 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 4.18 (4H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.22 (2H, s), 6.98 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=9.0$  and 2.4 Hz), 8.10 (1H, d,  $J=9.0$  Hz).

【0111】

#### 参考例 16

2- [5- (メトキシメトキシ) -2-ニトロベンジル] マロン酸ジエチル (8.68 g)、トリフルオロ酢酸 (30 mL)、ジクロロメタン (30 mL) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理し、淡黄色油状物質 (7.44 g) を得た。本物質 (7.28 g)、ヨウ化メチル (3.65 g)、炭酸カリウム (3.88 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (80 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2- (5-メトキシ-2-ニトロベンジル) マロン酸ジエチル (6.30 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.53 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 3.86 (3H, s), 3.88 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 4.16 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.17 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.83-6.87

(2H, m), 8.10-8.13 (1H, m).

【0112】

参考例 17

2-(5-メトキシ-2-ニトロベンジル) マロン酸ジエチル (6.04 g) と塩酸 (80 mL) の混合物を 105℃ で 21 時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-(5-メトキシ-2-ニトロフェニル) プロピオン酸 (3.30 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.80 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.27 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.88 (3H, s), 6.82-6.85 (2H, m), 8.07-8.10 (1H, m).

【0113】

参考例 18

3-(5-メトキシ-2-ニトロフェニル) プロピオン酸 (3.23 g) を 80℃ でポリリン酸 (32 g) に加え、20 分攪拌した。室温に冷却後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。生じた不溶物をセライトを用いて濾去後、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-メトキシ-4-ニトロ-1-インダノン (1.60 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.74-2.78 (2H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 4.08 (3H, s), 6.96 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.47 (1H, d,  $J=9.0$  Hz).

【0114】

参考例 19

7-メトキシ-4-ニトロ-1-インダノン (1.60 g) とジクロロメタン (50 mL) の混合物を -78℃ に冷却し、1 M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (10.7 mL) を 30 分で加えた。30 分攪拌後室温に昇温し、1.5 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、不溶物をセライトを用いて濾去した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーで精製し、7-ヒドロキシ-4-ニトロ-1-インダノン (1.26 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.83-2.87 (2H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 10.03 (1H, s).

#### 【0115】

##### 参考例 20

ジイソプロピルアミン (2.83 g) を無水エーテル (40 mL) に溶解、 $-60^\circ\text{C}$  に冷却攪拌下 1.6 M n-ブチルリチウム溶液 (15 mL) を滴下した。ついで、1-ベンジル-5-メチルピロリジン-2-オン (3.78 g) を無水エーテル (15 mL) に溶解して  $-60^\circ\text{C}$  に保ち滴下した後、 $5^\circ\text{C}$  に戻し 2 時間攪拌した。冷却浴を除き、乾燥二酸化炭素を 30 分間導入した。混合物に氷水を加え、水層を分離、有機層は 2 N-水酸化ナトリウムで 2 回抽出した。水層を合わせ、エーテルで洗浄した後、濃塩酸で冷却下に酸性とした。水層を酢酸エチルで 2 回抽出、抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮して 1-ベンジル-5-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸 (3.45 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.21 (1.5H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.27 (1.5H, d,  $J=5.2$  Hz), 1.80-2.20 (1H, m), 2.39-2.70 (1H, m), 3.40-3.76 (2H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 4.98 (1H, dd,  $J=4.0$  and  $15.0$  Hz), 7.10-7.50 (5H, m).

#### 【0116】

##### 参考例 21

無水テトラヒドロフラン (40 mL) に溶解した 1-ベンジル-5-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸 (3.45 g) を攪拌下に無水テトラヒドロフラン (80 mL) 中の水素化アルミニウムリチウム (1.2 g) に滴下した。反応液を 5 時間加熱還流した後、水冷下に水 (2 mL)、4 N-水酸化ナトリウム (1.5 mL)、水 (5.0 mL) の順で滴下した。生じた沈殿をろ取、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を濃縮乾固した後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、シス- (1-ベンジル-5-メチルピロリジン-3-

ーイル) メタノール (0.8 g) 及びトランスー (1-ベンジル-5-メチルピロリジン-3-イル) メタノール (0.75 g) を無色油状物として得た。

シス体  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.24 (3H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 1.36-1.52 (1H, m), 2.10-2.60 (4H, m), 2.80 (1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 3.01 (1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 7.16-7.42 (5H, m).

トランス体  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.16 (3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.50-1.82 (2H, m), 1.95 (1H, dd,  $J=8.0$  and  $8.2\text{Hz}$ ), 2.20-2.40 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=7.2$  and  $7.4\text{Hz}$ ), 3.15 (1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 3.40-3.64 (2H, m), 4.00 (1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 7.12-7.40 (5H, m).

#### 【0117】

##### 参考例 22

シスー (1-ベンジル-5-メチルピロリジン-3-イル) メタノール (350 mg)、メチルアルコール (10 mL)、1N-塩酸 (1.5 mL)、10%パラジウム炭素 (含水 300 mg) の混合物を水素気流下に15時間攪拌した。触媒をろ去、ろ液を濃縮乾固してシスー (5-メチルピロリジン-3-イル) メタノール塩酸塩 (220 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.30-1.55 (1H, m), 1.42 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.20-2.40 (1H, m), 2.48-2.72 (1H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.30-3.48 (1H, m), 3.48-3.80 (3H, m).

#### 【0118】

##### 参考例 23

トランスー (1-ベンジル-5-メチルピロリジン-3-イル) メタノール (350 mg)、メチルアルコール (10 mL)、1N-塩酸 (1.5 mL)、10%パラジウム炭素 (含水 300 mg) の混合物を水素気流下に15時間攪拌した。触媒をろ去、ろ液を濃縮乾固してトランスー (5-メチルピロリジン-3-イル) メタノール塩酸塩 (220 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.70-1.90 (1H, m), 1.98-2.16 (1H, m), 2.54-2.80 (1H, m), 3.02

-3.20 (1H, m).

【0119】

参考例24

ニペコチン酸 (10.0 g) と1N水酸化ナトリウム溶液 (77 mL) の混合物にベンジルオキシカルボニルクロリド (13.2 g) と1N水酸化ナトリウム溶液 (77 mL) を0℃で加えた。室温に昇温し、14時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、1N塩酸で酸性とした。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄後、乾燥、濃縮して、1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-ピペリジンカルボン酸 (20.1g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.42-1.76 (3H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 2.48-2.53 (1H, m), 2.89-3.44 (2H, m), 3.94-4.00 (1H, m), 4.05-4.64 (1H, m), 5.14 (2H, ABq,  $J=12.6\text{ Hz}$ ), 7.27-7.37 (5H, m).

【0120】

参考例25

1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-ピペリジンカルボン酸 (20.0g)、ヨードエタン (14.2 g)、炭酸カリウム (15.7 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) の混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル (20.0g) を得た。

$^1\text{H-NMR} (300\text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$  : 1.24 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.45-1.74 (3H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 2.85-3.13 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.18-4.30 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.27-7.36 (5H, m).

【0121】

参考例26

15%カリウムヘキサメチルジシラジド-トルエン溶液 (31 mL) にアルゴン



雰囲気下テトラヒドロフラン (5.0 mL) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。1-[ (ベンジルオキシ) カルボニル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル (4.00 g) とテトラヒドロフラン (3.0 mL) の混合物を加え、20分攪拌した。ヨードメタン (1.3 mL) とテトラヒドロフラン (2.0 mL) の混合物を加え、室温に昇温した。12時間攪拌後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-[ (ベンジルオキシ) カルボニル]-3-メチル-3-ピペリジンカルボン酸エチル (3.76 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.16-1.26 (6H, m), 1.40-1.49 (1H, m), 1.52-1.65 (2H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 3.11-3.30 (2H, m), 3.52-3.64 (1H, m), 3.98-4.13 (3H, m), 5.12 (2H, s), 7.27-7.37 (5H, m).

#### 【0122】

##### 参考例 27

1-[ (ベンジルオキシ) カルボニル]-3-メチル-3-ピペリジンカルボン酸エチル (3.57 g)、10%パラジウム-炭素 (50%含水、1.24 g)、メタノール (50 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。触媒をセライトを用いて濾去し、母液を濃縮して、3-メチル-3-ピペリジンカルボン酸エチル (1.86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.09 (3H, s), 1.27 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.33-1.82 (3H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.40 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2.53-2.62 (1H, m), 2.89-2.95 (1H, m), 3.31 (1H, dd,  $J=12.9$  and 1.5 Hz), 4.09-4.24 (2H, m).

#### 【0123】

##### 参考例 28

3-メチル-3-ピペリジンカルボン酸エチル (1.68 g) とテトラヒドロフラン (21 mL) の混合物に水素化リチウムアルミニウム (372 mg) を  $0^{\circ}\text{C}$  で加えた。室温に昇温しながら3時間攪拌した。水 (0.37 mL)、25%水酸化カリウム溶液 (0.37 mL)、水 (1.10 mL) を順次加え、15時間攪拌した。

。不溶物をセライトを用いて濾去後母液を濃縮し、3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペリジン (1.01g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.81 (3H, s), 1.28-1.37 (1H, m), 1.49-1.68 (2H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 2.54 (1H, d,  $J=11.7$  Hz), 2.60-2.69 (1H, m), 2.85-3.11 (3H, m), 3.58 (2H, s).

#### 【0124】

##### 参考例 29

5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフトール (4.96g)、ベンジルブロミド (4.3 mL)、炭酸カリウム (6.94 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (70 mL) の混合物を室温で21時間攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (7.85g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.72-1.84 (4H, m), 2.72-2.78 (4H, m), 5.05 (2H, s), 6.68-6.72 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.27-7.45 (5H, m).

#### 【0125】

##### 参考例 30

5-(ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (6.30g)、ジクロロメチルメチルエーテル (4.8 mL)、ジクロロメタン (50 mL) の混合物に四塩化チタン (7.3 mL) とジクロロメタン (5.0 mL) の混合物を0℃で30分で滴下した。15分攪拌後、反応物を氷水に注ぎ、30分激しく攪拌した。有機層を水洗し、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(ベンジルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレンカルボアルデヒド (4.86g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.77-1.81 (4H, m), 2.74-2.77 (2H, m), 3.18-3.22 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.32-7.45 (5H, m), 7.63 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 10

.09 (1H, s).

【0126】

参考例 31

4-(ベンジルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレンカルボアルデヒド (4.64 g) とジクロロメタン (50 mL) の混合物に 0.5 M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (40 mL) を -78℃ で 30 分で滴下した。40 分攪拌後室温に昇温した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレンカルボアルデヒド (2.73 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.77-1.87 (4H, m), 2.65-2.68 (2H, m), 3.19-3.22 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.76 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 10.08 (1H, s).

【0127】

参考例 32

4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレンカルボアルデヒド (2.72 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.29 g)、酢酸ナトリウム (1.90 g)、エタノール (60 mL)、水 (30 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して、黄褐色固体を得た。本固体と無水酢酸 (50 mL) の混合物を 150℃ で 12 時間攪拌した。反応物を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムで処理し、無色固体を得た。本固体と 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (28 mL)、テトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して、4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリル (2.24 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.79-1.88 (4H, m), 2.60-2.64 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 5.65 (1H, s), 6.66 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=8.4$  Hz). IR (KBr) 3256, 2938,

2228, 1584  $\text{cm}^{-1}$

【0128】

### 参考例 33

4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリル (300mg)、トリエチルアミン (0.72 mL)、ジクロロメタン (3.0 mL) の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.44 mL) とジクロロメタン (1.0 mL) の混合物を  $-40^{\circ}\text{C}$  で滴下した。15分攪拌後室温に昇温し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレニルトリフルオロメタンスルホナート (500mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.81-1.93 (4H, m), 2.81 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

【0129】

### 参考例 34

1-メトキシ-3-(メトキシメトキシ)ベンゼン (5.00 g)、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン (5.20 mL)、テトラヒドロフラン (250 mL) の混合物に 1.6 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (21.4 mL) を  $0^{\circ}\text{C}$  で20分で加えた。室温に昇温し、2時間攪拌した後、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。ヨウ化銅 (I) (6.82 g) を加え、 $-40^{\circ}\text{C}$  に昇温しながら2時間攪拌した。 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、メタリルブロミド (3.81 mL) とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物を30分で加えた。室温に昇温し、12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-メトキシ-3-(メトキシメトキシ)-2-(2-メチル-2-プロペニル)ベンゼン (4.77g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.79 (3H, d,  $J=0.6$  Hz), 3.37 (2H, s), 3.45 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.44-4.45 (1H, m), 4.65-4.67 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.58 (1H, dd,  $J=8.4$  and

0.6 Hz), 6.73 (1H, dd, J=8.4 and 0.6 Hz), 7.12 (1H, t, J=8.4 Hz).

### 【0130】

#### 参考例 35

1-メトキシ-3-(メトキシメトキシ)-2-(2-メチル-2-プロペニル)ベンゼン (4.50 g)、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン (3.36 mL)、ヘキサン (250 mL) の混合物に 1.6 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (13.9 mL) を 0℃ で 15 分で加えた。室温に昇温し、3 時間攪拌した後、-78℃ に冷却した。N,N-ジメチルホルムアミド (3.92 mL) を加えて 1 時間攪拌し、さらに室温に昇温し、13 時間攪拌した。反応液を水洗し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-メトキシ-2-(メトキシメトキシ)-3-(2-メチル-2-プロペニル)ベンズアルデヒド (3.20 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.82 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.37 (1H, br.s), 4.71-4.74 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 10.19 (1H, s).

### 【0131】

#### 参考例 36

4-メトキシ-2-(メトキシメトキシ)-3-(2-メチル-2-プロペニル)ベンズアルデヒド (3.20 g)、4 N 塩酸 (50 mL)、2-プロパノール (50 mL) の混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を食塩で飽和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで処理し、黄色物質を得た。本物質、アンバーリスト 15 (3.00 g)、トルエン (30 mL) の混合物を室温で 3 日間激しく攪拌した。セライトを用いて濾過し、残渣をトルエンで洗浄した。母液と洗液を合わせて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボアルデヒド (1.72 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (6H, s), 2.92 (2H, s), 3.88 (3H, s), 6.47 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 10.05 (1H, s).

【0132】

参考例 37

tert-ヘキサデカンチオール (2.16 g) とヘキサメチルホスフォリクトリアミド (HMPA) (9.0 mL) の混合物に 1.6 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (5.7 mL) を 0℃ で加えた。20 分攪拌後、同温で 4-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボアルデヒド (860 mg) と HMPA (20 mL) の混合物に加えた。室温に昇温し、13 時間攪拌した。反応液を 1 N 水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1 N 塩酸で酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボアルデヒド (860 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55 (6H, s), 2.96 (2H, s), 6.39 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 10.01 (1H, s).

【0133】

参考例 38

4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボアルデヒド (500 mg)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (217 mg)、酢酸ナトリウム (320 mg)、エタノール (10 mL)、水 (5.0 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して、褐色油状物質を得た。本物質と無水酢酸 (7.5 mL) の混合物を 150℃ で 12 時間攪拌した。反応物を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムで処理し、淡黄色油状物質を得た。本物質と 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (4.7 mL)、テトラヒドロフラン (9.0 mL) の混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出

液を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボニトリル (431mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (6H, s), 2.98 (2H, s), 5.57 (1H, br.s), 6.34 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

IR (KBr) 2230, 1609, 1453  $\text{cm}^{-1}$

【0134】

#### 参考例 39

4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボニトリル (250mg)、トリエチルアミン (552  $\mu\text{L}$ )、ジクロロメタン (5.0 mL) の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (333  $\mu\text{L}$ ) とジクロロメタン (2.0 mL) の混合物を  $-40^\circ\text{C}$  で滴下した。15分攪拌後室温に昇温し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-シアノ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルトリフルオロメタンスルホナート (405mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58 (6H, s), 3.17 (2H, s), 6.80 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

【0135】

#### 実施例 1 (化合物 1 の製造)

4-アミノ-1-ナフトニトリル (1.75 g) と  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%油性, 1.25g) を室温に加え、20分攪拌した。1,4-ジブロムブタン (2.24 g) を加えた後、 $50^\circ\text{C}$  で15時間攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(1-ピロリジニル)-1-ナフトニトリル (1.76g) を得た (化合物 1)。

mp  $109-110^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.01-2.08 (4H, m), 3.59-3.66 (4H, m), 6.69 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.39-7.48 (1H, m), 7

.55-7.62 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.13-8.17 (1H, m), 8.26 (1H, d,  $J=8.2$  Hz).

IR (KBr) 2203, 1563, 1518  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2$ : C, 81.05; H, 6.35; N, 12.60.

Found: C, 80.99; H, 6.33; N, 12.47.

### 【0136】

#### 実施例 2 (化合物 2 の製造)

4-(1-ピロリジニル)-1-ナフトニトリル (1.76 g)、2N水酸化カリウム溶液 (2.7 mL)、エタノール (2.7 mL) の混合物を 100℃ で 2 日間攪拌した。不溶物を濾取し、水洗した。洗液と母液を合わせ、1N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して、4-(1-ピロリジニル)-1-ナフトエ酸 (17mg) を得た (化合物 2)。

mp 194℃ (dec) .

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.94-2.00 (4H, m), 3.48-3.54 (4H, m), 6.82 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.38-7.47 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 8.09 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.22-8.26 (1H, m), 9.05-9.09 (1H, m), 12.27 (1H, br.s).

### 【0137】

#### 実施例 3 (化合物 3 の製造)

4-アミノ-1-ナフトニトリル (500 mg) と N,N-ジメチルホルムアミド (5.5 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%油性、346mg) を室温に加え、20分攪拌した。1,5-ジブロムペンタン (663 mg) を加えた後、50℃ で 15 時間攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(1-ピペリジニル)-1-ナフトニトリル (597mg) を得た (化合物 3)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.66-1.73 (2H, m), 1.82-1.90 (4H, m), 3.11-3.14 (4H, m), 6.98 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.52-7.58 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.80 (1H, d,  $J=8.$



1Hz), 8.14-8.19 (2H, m).

IR (KBr) 2938, 2215, 1572  $\text{cm}^{-1}$

【0138】

実施例4 (化合物4の製造)

4-(1-ピペリジニル)-1-ナフトニトリル (130 mg) に4 N塩化水素-酢酸エチル (1.5 mL) 加え、室温で1時間攪拌した。析出した化合物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、4-(1-ピペリジニル)-1-ナフトニトリル塩酸塩 (120 mg) を得た (化合物4)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.62-1.67 (2H, m), 1.76-1.84 (4H, m), 3.08-3.11 (2H, m), 7.14 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.67 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.6 and 1.2 Hz), 7.75 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.6 and 1.2 Hz), 8.02-8.06 (2H, m), 8.13-8.16 (1H, m).

【0139】

実施例5 (化合物5の製造)

4-ブロム-1-ナフチルアミン (500 mg) とN,N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%油性、262 mg) を室温に加え、20分攪拌した。1,5-ジブロムペンタン (502 mg) を加えた後、50℃で15時間攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(4-ブロム-1-ナフチル) ピペリジン (120 mg) を得た (化合物5)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.68 (2H, br.s), 1.84 (4H, qu,  $J=5.4$  Hz), 3.03 (4H, br.s), 6.91 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.48-7.68 (3H, m), 8.17-8.24 (2H, m).

【0140】

実施例6 (化合物6の製造)

4-(トリフルオロメチル)-1-ナフチルアミン (200 mg)、1,5-ジブロムペンタン (544 mg)、炭酸カリウム (654 mg)、ヨウ化ナトリウム (

710 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) の混合物を 90℃で 13 時間撹拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-[4-(トリフルオロメチル)-1-ナフチル] ピペリジン (108 mg) を得た (化合物 6)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.68 (2H, br.s), 1.85 (4H, qui,  $J=5.4$  Hz), 3.08 (4H, br.s), 6.99 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.75 (1H, dd,  $J=8.1$  and 0.9 Hz), 8.10-8.15 (1H, m), 8.22-8.25 (1H, m).

IR (KBr) 2938, 1582, 1516  $\text{cm}^{-1}$

#### 【0141】

##### 実施例 7 (化合物 7 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、モルホリン (0.10 mL)、炭酸カリウム (162 mg)、ジメチルスルホキシド (1.0 mL) の混合物を 100℃で 3 時間撹拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(4-モルホリニル)-1-ナフトニトリル (113 mg) を得た (化合物 7)。

mp 128-129℃.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.17-3.20 (4H, m), 3.99-4.02 (4H, m), 7.05 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.57-7.70 (2H, m), 7.86 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.19-8.24 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1574  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ : C, 75.61; H, 5.92; N, 11.76

Found: C, 75.69; H, 6.15; N, 11.65.

#### 【0142】

##### 実施例 8 (化合物 8 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (500 mg)、チオモルホリン (0.57

mL)、炭酸カリウム (808 mg)、ジメチルスルホキシド (5.0 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間 攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(4-チオモルホリニル)-1-ナフトニトリル (560 mg) を得た (化合物 8)。

mp. 130-131℃.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.94-2.97 (4H, m), 3.41-3.45 (4H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.6 and 1.2 Hz), 7.68 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.6 and 1.2 Hz), 7.85 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.13-8.17 (1H, m), 8.20-8.23 (1H, m).

IR (KBr) 2216, 1574  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ : C, 70.83; H, 5.55; N, 11.01.

Found: C, 70.84; H, 5.60; N, 10.87.

#### 【0143】

##### 実施例 9 (化合物 9 の製造)

4-(4-チオモルホリニル)-1-ナフトニトリル (500 mg) とジクロロメタン (3.0 mL) の混合物に *m*-クロロ過安息香酸 (70%、242 mg) とジクロロメタン (3.0 mL) の混合物を -78℃ で加え、1 時間 攪拌した。亜硫酸ナトリウム溶液を加えた後室温に昇温し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸ナトリウム溶液、食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(1-オキシド-4-チオモルホリニル)-1-ナフトニトリル (239 mg) を得た (化合物 9)。

mp 183-184℃.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.11-3.14 (4H, m), 3.34-3.40 (2H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 7.18 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, ddd,  $J=8.1$ , 6.6 and 1.2 Hz), 7.70 (1H, ddd,  $J=8.1$ , 6.6 and 1.2 Hz), 7.87 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.10-8.13 (1H, m), 8.22-8.25 (1H, m).

IR (KBr) 2218, 1574  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ : C, 66.64; H, 5.22; N, 10.36.

Found: C, 66.63; H, 4.98; N, 10.21.

【0144】

実施例 10 (化合物 10 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、アゼパン (116 mg)、炭酸カリウム (161 mg)、ジメチルスルホキシド (1.0 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(1-アゼパニル)-1-ナフトニトリル (116 mg) を得た (化合物 10)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77-1.92 (8H, m), 3.40-3.44 (4H, m), 7.02 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, ddd,  $J=8.4, 6.9$  and  $1.2\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, ddd,  $J=8.4, 6.9$  and  $1.2\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.15-8.18 (1H, m), 8.19-8.23 (1H, m).

IR (KBr) 2930, 2213, 1568  $\text{cm}^{-1}$

【0145】

実施例 11 (化合物 11 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (300 mg)、4-ヒドロキシピペリジン (355 mg)、炭酸カリウム (485 mg)、ジメチルスルホキシド (3.0 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-1-ナフトニトリル (380 mg) を得た (化合物 11)。

mp 126-127℃.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85-1.96 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.40-3.47 (2H, m), 3.9

5-4.03 (1H, m), 7.02 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.58 (1H, ddd,  $J=8.1, 6.6$  and  $1.5$  Hz), 7.65 (1H, ddd,  $J=8.1, 6.6$  and  $1.5$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.13-8.21 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1574  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10

Found: C, 76.01; H, 6.29; N, 10.92.

#### 【0146】

##### 実施例 12 (化合物 12 の製造)

4-(4-チオモルホリニル)-1-ナフトニトリル (150 mg) とジクロロメタン (2.0 mL) の混合物に *m*-クロロ過安息香酸 (70%、291 mg) とジクロロメタン (2.0 mL) の混合物を  $-78^\circ\text{C}$  で加え、 $0^\circ\text{C}$  に昇温しながら 5 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸ナトリウム溶液、食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)-1-ナフトニトリル (112 mg) を得た (化合物 12)。

mp  $265^\circ\text{C}$  (dec).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.36-3.39 (4H, m), 3.68-3.71 (4H, m), 7.17 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.65-7.77 (2H, m), 7.89 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.11-8.14 (1H, m), 8.25-8.29 (1H, m).

IR (KBr) 2218, 1574  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 62.92; H, 4.93; N, 9.78

Found: C, 62.83; H, 5.05; N, 9.71

#### 【0147】

##### 実施例 13 (化合物 13 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (1.00 g)、1,4-ジオキサ-8-ア

ザスピロ [4, 5] デカン (1.67 g)、炭酸カリウム (1.62 g)、ジメチルスルホキシド (10 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカ-8-イル)-1-ナフトニトリル (1.42 g) を得た (化合物 13)。

mp 142-143℃.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.02 (4H, t,  $J=5.7$  Hz), 3.26-3.29 (4H, m), 4.04 (4H, s), 7.05 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.59 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.9 and 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.9 and 1.5 Hz), 7.83 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.16-8.22 (2H, m).  
IR (KBr) 2216, 1574  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52.

Found: C, 73.34; H, 6.19; N, 9.40.

#### 【0148】

##### 実施例 14 (化合物 14 の製造)

4-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカ-8-イル)-1-ナフトニトリル (423 mg)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (410 mg)、アセトン (17 mL)、水 (2.5 mL) の混合物を 75℃ で 3.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、炭酸ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(4-オキソ-1-ピペリジニル)-1-ナフトニトリル (105 mg) を得た (化合物 14)。

mp 143-144℃.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.77 (4H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.49 (4H, t,  $J=6.0$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.62-7.73 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.22-8.26 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1717, 1574  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ : C, 76.78; H, 5.64; N, 11.19

Found: C, 76.63; H, 5.87; N, 10.98.

【0149】

実施例 15 (化合物 15 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (500 mg)、イソニペコタミド (749 mg)、炭酸カリウム (808 mg)、ジメチルスルホキシド (5.0 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(4-シアノ-1-ナフチル)-4-ピペリジンカルボキサミド (651 mg) を得た (化合物 15)。

mp 249-250℃.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.88-1.94 (4H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 3.45-3.49 (2H, m), 6.85 (1H, br.s), 7.16 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.35 (1H, br.s), 7.68 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.9 and 1.2 Hz), 7.76 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.9 and 1.2 Hz), 8.02-8.06 (2H, m), 8.13-8.16 (1H, m).

IR (KBr) 2211, 1663  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ : C, 73.10; H, 6.13; N, 15.04

Found: C, 72.92; H, 6.22; N, 14.87.

【0150】

実施例 16 (化合物 16 の製造)

4-アミノ-3-ブロム-1-ナフトニトリル (250 mg) と N,N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60% 油性, 121 mg) を室温に加え、20 分攪拌した。1,5-ジブロムペンタン (233 mg) を加えた後、50℃ で 15 時間攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-ブロム-4-(1-ピペリジニル)-1-ナフトニトリル (198 mg) を得た (化合物 16)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.48-1.90 (6H, m), 3.14 (2H, br), 3.49 (2H, br), 7.59-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.14-8.17 (1H, m), 8.38-8.43 (1H, m).

IR (KBr) 2934, 2222, 1551  $\text{cm}^{-1}$

【0151】

実施例 17 (化合物 17 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、1-メチルピペラジン (117 mg)、炭酸カリウム (161 mg)、ジメチルスルホキシド (1.0 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ナフトニトリル (100 mg) を得た (化合物 17)。

mp 128-129℃.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.43 (3H, s), 2.73 (4H, br.s), 3.22 (4H, br.s), 7.03 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.56 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.6 and 1.2 Hz), 7.65 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.6 and 1.2 Hz), 7.83 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.16-8.21 (2H, m).

IR (KBr) 2795, 2215, 1574  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3$ : C, 76.46; H, 6.82; N, 16.72.

Found: C, 76.29; H, 6.62; N, 16.48

【0152】

実施例 18 (化合物 18 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (400 mg)、3-ヒドロキシピロリジン (467 mg)、炭酸カリウム (646 mg)、ジメチルスルホキシド (4.0 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-ナフトニトリル (447 mg) を得た (化合物 18)。

mp 138-139℃.



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.93 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.08-2.29 (2H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.84-3.98 (2H, m), 4.62-4.68 (1H, m), 6.73 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.46 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.9 and 1.2 Hz), 7.60 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.9 and 1.2 Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.13-8.16 (1H, m), 8.22-8.25 (1H, m).

IR (KBr) 3434, 2205, 1561  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ : C, 75.61; H, 5.92; N, 11.76

Found: C, 75.37; H, 5.90; N, 11.57.

#### 【0153】

##### 実施例 19 (化合物 19 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (400 mg)、3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン (539 mg)、炭酸カリウム (646 mg)、ジメチルスルホキシド (4.0 mL) の混合物を 100°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (560 mg) を得た (化合物 19)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.32 (1H, m), 1.59 (1H, br.s), 1.86-1.96 (3H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.66 (1H, t,  $J=10.5$  Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 3.54-3.68 (3H, m), 7.01 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.56 (1H, ddd,  $J=8.1$ , 6.9 and 1.2 Hz), 7.62 (1H, ddd,  $J=8.1$ , 6.9 and 1.2 Hz), 7.79 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.13-8.18 (2H, m).

IR (KBr) 2932, 2216, 1572  $\text{cm}^{-1}$

#### 【0154】

##### 実施例 20 (化合物 20 の製造)

4-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (

560 mg) に 4 N 塩化水素-酢酸エチル (2.0 mL) 加え、室温で 5 分攪拌した。濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルで処理し、4-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル塩酸塩 (631 mg) を得た (化合物 20)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.10-1.24 (1H, m), 1.74-2.04 (4H, m), 2.54 (1H, t,  $J=10.8$  Hz), 2.76-2.84 (1H, m), 3.29-3.52 (4H, m), 7.14 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.67 (1H, ddd,  $J=8.1, 6.9$  and  $1.5$  Hz), 7.75 (1H, ddd,  $J=8.1, 6.9$  and  $1.5$  Hz), 8.02-8.06 (2H, m), 8.14-8.17 (1H, m).

#### 【0155】

##### 実施例 21 (化合物 21 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、(S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン (135 mg)、炭酸カリウム (161 mg)、ジメチルスルホキシド (1.0 mL) の混合物を 100°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[(3S)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (133 mg) を得た (化合物 21)。

$[\alpha]_D = +4.9^\circ$  ( $c=0.460$ , MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (300 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.32 (1H, m), 1.59 (1H, br.s), 1.86-1.96 (3H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.66 (1H, t,  $J=10.5$  Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 3.54-3.68 (3H, m), 7.01 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.56 (1H, ddd,  $J=8.1, 6.9$  and  $1.2$  Hz), 7.62 (1H, ddd,  $J=8.1, 6.9$  and  $1.2$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.13-8.18 (2H, m).

化合物 21 は別法として実施例 23 に示す光学分割で得た。

#### 【0156】

##### 実施例 22 (化合物 22 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、(R)-3-(ヒドロキシメ

チル) ピペリジン (135 mg)、炭酸カリウム (161 mg)、ジメチルスルホキシド (1.0 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[(3R)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (139 mg) を得た (化合物 22)。

$[\alpha]_D = -4.4^\circ$  ( $c = 0.460$ , MeOH)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.32 (1H, m), 1.59 (1H, br.s), 1.86-1.96 (3H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.66 (1H, t,  $J = 10.5$  Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 3.54-3.68 (3H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.56 (1H, ddd,  $J = 8.1, 6.9$  and  $1.2$  Hz), 7.62 (1H, ddd,  $J = 8.1, 6.9$  and  $1.2$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.13-8.18 (2H, m)。

化合物 22 は別法として実施例 23 に示す光学分割で得た。

#### 【0157】

実施例 23 (化合物 21、22 の製造)

4-[(3S)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (3.53 g) を CHILALCEL OD (50×500 mm) を用いて光学分割し、4-[(3S)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (化合物 21、1.77 g) 及び 4-[(3R)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (化合物 22、1.77 g) を得た。

#### 【0158】

実施例 24 (化合物 23 の製造)

4-[(3S)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (1.66 g) に 4N 塩化水素-酢酸エチル (2.0 mL) 加え、室温で 5 分攪拌した。析出した化合物を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、4-[(3S)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル塩酸塩 (1.71 g) を得た (化合物 23)。

mp 179-180°C.

$[\alpha]_D^{+1.3^\circ}$  (c=0.535, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (300Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.10-1.24 (1H, m), 1.74-2.04 (4H, m), 2.54 (1H, t,  $J=10.8$  Hz), 2.76-2.84 (1H, m), 3.29-3.52 (4H, m), 7.14 (1H, d,  $J=8.1$ Hz), 7.67 (1H, ddd,  $J=8.1, 6.9$  and 1.5 Hz), 7.75 (1H, ddd,  $J=8.1, 6.9$  and 1.5 Hz), 8.02-8.06 (2H, m), 8.14-8.17 (1H, m).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ : C, 67.43; H, 6.32; N, 9.25.

Found: C, 67.21; H, 6.40; N, 9.0

7.

#### 【0159】

実施例 25 (化合物 24 の製造)

4-[(3R)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (1.66 g) に 4N 塩化水素-酢酸エチル (2.0 mL) 加え、室温で 5 分攪拌した。析出した化合物を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、4-[(3R)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル塩酸塩 (1.72 g) を得た (化合物 24)。

mp 178-179°C.

$[\alpha]_D^{-0.45^\circ}$  (c=0.520, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (300Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.10-1.24 (1H, m), 1.74-2.04 (4H, m), 2.54 (1H, t,  $J=10.8$  Hz), 2.76-2.84 (1H, m), 3.29-3.52 (4H, m), 7.14 (1H, d,  $J=8.1$ Hz), 7.67 (1H, ddd,  $J=8.1, 6.9$  and 1.5 Hz), 7.75 (1H, ddd,  $J=8.1, 6.9$  and 1.5 Hz), 8.02-8.06 (2H, m), 8.14-8.17 (1H, m).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ : C, 67.43; H, 6.32; N, 9.25.

Found: C, 67.32; H, 6.30; N, 9.0

1.

## 【0160】

## 実施例 26 (化合物 25 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (500 mg)、3-ピロリジニルカルバミン酸 tert-ブチル (1.09 g)、炭酸カリウム (808 mg)、ジメチルスルホキシド (10 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(4-シアノ-1-ナフチル)-3-ピロリジニルカルバミン酸 tert-ブチル (765 mg) を得た (化合物 25)。

mp 157-158℃.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.46 (9H, s), 1.92-2.08 (1H, m), 2.26-2.43 (1H, m), 3.41-3.61 (2H, m), 3.72-3.87 (2H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.78 (1H, br.s), 6.74 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, ddd,  $J=8.8, 6.8$  and  $1.2\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, ddd,  $J=8.8, 6.8$  and  $1.2\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.15-8.22 (2H, m).

IR (KBr) 2978, 2209, 1694  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 71.19; H, 6.87; N, 12.45.

Found: C, 70.56; H, 6.93; N, 12.20

## 【0161】

## 実施例 27 (化合物 26 の製造)

4-アミノ-2-ブロム-1-ナフトニトリル (70 mg) と N,N-ジメチルホルムアミド (3.5 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60% 油性, 134 mg) を室温に加え、20 分攪拌した。1,5-ジブロムペンタン (93 mg) を加え、30 分攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ブロム-4-(1-ピペリジニル)-1-ナフトニトリル (58 mg) を得

た (化合物 26)。

mp 179-180°C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67-1.74 (2H, m), 1.82-1.90 (4H, m), 3.12-3.16 (4H, m), 7.13 (1H, s), 7.55 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 7.2 and 1.5 Hz), 7.64 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 7.2 and 1.5 Hz), 8.07-8.10 (1H, m), 8.12-8.16 (2H, m).

IR (KBr) 2938, 2218, 1570  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$ : C, 60.97; H, 4.80; N, 8.89.  
Found: C, 60.89; H, 4.70; N, 8.90.

### 【0162】

#### 実施例 28 (化合物 27 の製造)

ジメチルスルホキシド (0.10 mL) とジクロロメタン (3.0 mL) の混合物にオキサリルクロリド (60  $\mu\text{L}$ ) を  $-78^\circ\text{C}$  で加えた。5分後、4-(3-ヒドロキシー-1-ピロリジニル)-1-ナフトニトリル (150 mg)、ジクロロメタン (3.0 mL)、ジメチルスルホキシド (0.20 mL) の混合物を加え、15分攪拌した。トリエチルアミン (0.44 mL) を加え、室温に昇温しながら30分攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N塩酸、炭酸ナトリウム溶液、食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(3-オキソ-1-ピロリジニル)-1-ナフトニトリル (83 mg) を得た (化合物 27)。

mp 153-154°C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.76 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.73 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.77 (2H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.61 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.9 and 1.2 Hz), 7.69 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.9 and 1.2 Hz), 7.85 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.16-8.18 (1H, m), 8.22-8.25 (1H, m).

IR (KBr) 2215, 1759, 1572  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ : C, 76.25; H, 5.12; N, 11.86

Found: C, 75.89; H, 5.13; N, 11.69.

【0163】

実施例29 (化合物28の製造)

1-(4-シアノ-1-ナフチル)-3-ピロリジニルカルバミン酸 tert-ブチル (600 mg) に4N塩化水素-酢酸エチル (3.0 mL) を室温に加え、30分攪拌した。生じた沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、4-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-ナフトニトリル二塩酸塩 (558 mg) を得た (化合物28)。

mp 161-163°C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.11-2.21 (1H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.67 (1H, dd,  $J=10.8$  and 3.6 Hz), 3.82-3.96 (3H, m), 6.89 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.57-7.62 (1H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 7.95 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.01-8.04 (1H, m), 8.38 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.58 (3H, br. s).

IR (KBr) 2209, 1518  $\text{cm}^{-1}$

【0164】

実施例30 (化合物29の製造)

水素化ナトリウム (60%油性、40 mg) をヘキサンで洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に懸濁した。4-(3-ヒドロキシー-1-ピロリジニル)-1-ナフトニトリル (100 mg) を加え、10分攪拌した。ヨウ化メチル (78  $\mu\text{l}$ ) を加えた後、40分攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルラムクロマトグラフィーで精製し、4-(3-メトキシー-1-ピロリジニル)-1-ナフトニトリル (102 mg) を得た (化合物29)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10-2.24 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.52 (1H, ddd,  $J=12.0, 7.5$  and 4.5 Hz), 3.57-3.62 (1H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 4.09-4.14 (1H, m), 6.72 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.46 (1H, ddd,  $J=8.7, 6.9$  and 1.5 Hz), 7.6

0 (1H, ddd,  $J=8.7, 6.9$  and  $1.5$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J=8.1$  Hz),  
8.14-8.18 (1H, m), 8.22-8.25 (1H, m).

IR (KBr) 2205, 1563, 1518  $\text{cm}^{-1}$

【0165】

実施例 31 (化合物 30 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン (135 mg)、炭酸カリウム (161 mg)、ジメチルスルホキシド (1.0 mL) の混合物を 100 °C で 3 時間撹拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (150 mg) を得た (化合物 30)。

mp 135-136 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.47 (1H, t-like), 1.58-1.80 (3H, m), 1.93-1.98 (2H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.55 (1H, d, t-like,  $J=12.3$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.56 (1H, ddd,  $J=8.4, 6.9$  and  $1.5$  Hz), 7.64 (1H, ddd,  $J=8.4, 6.9$  and  $1.5$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.13-8.20 (2H, m).

IR (KBr) 2915, 2216, 1572  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ : C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52.

Found: C, 76.35; H, 6.88; N, 10.42.

【0166】

実施例 32 (化合物 31 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (300 mg)、(S)-ニペコチン酸エチル (551 mg)、炭酸カリウム (485 mg)、ジメチルスルホキシド (3.0 mL) の混合物を 100 °C で 3 時間撹拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(3S)-1-(4-シアノ-1-



ナフチル) - 3 - ピペリジンカルボン酸エチル (508mg) を得た (化合物 31)。

$[\alpha]_D^{+49.6^\circ}$  ( $c=0.580$ , MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.70-2.03 (3H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.79-2.95 (2H, m), 3.07 (1H, t,  $J=10.6$  Hz), 3.35-3.41 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 4.17 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.54-7.70 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.13-8.23 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1730, 1574  $\text{cm}^{-1}$

【0167】

実施例 33 (化合物 32 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (300 mg)、(R)-ニペコチン酸エチル (551 mg)、炭酸カリウム (485 mg)、ジメチルスルホキシド (3.0 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(3R)-1-(4-シアノ-1-ナフチル)-3-ピペリジンカルボン酸エチル (451mg) を得た (化合物 32)。

$[\alpha]_D^{-56.4^\circ}$  ( $c=0.475$ , MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.70-2.03 (3H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.79-2.95 (2H, m), 3.07 (1H, t,  $J=10.6$  Hz), 3.35-3.41 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 4.17 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.54-7.70 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.13-8.23 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1730, 1574  $\text{cm}^{-1}$

【0168】

実施例 34 (化合物 33 の製造)

(3S) - 1 - (4-シアノ-1-ナフチル) - 3-ピペリジンカルボン酸エチル (396 mg)、1N水酸化ナトリウム溶液 (2.6 mL)、テトラヒドロフラン (4.4 mL) の混合物を室温で20時間撹拌した。1N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して、(3S) - 1 - (4-シアノ-1-ナフチル) - 3-ピペリジンカルボン酸 (351 mg) を得た (化合物33)。

$[\alpha]_D^{+60.9^\circ}$  (c=0.495, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.74-2.24 (4H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 3.04-3.14 (1H, m), 3.29-3.36 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 7.05 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.55-7.68 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.12-8.15 (1H, m), 8.18-8.21 (1H, m).

IR (KBr) 2947, 2216, 1705, 1474  $\text{cm}^{-1}$

【0169】

実施例35 (化合物34の製造)

(3R) - 1 - (4-シアノ-1-ナフチル) - 3-ピペリジンカルボン酸エチル (340 mg)、1N水酸化ナトリウム溶液 (2.2 mL)、テトラヒドロフラン (4.0 mL) の混合物を室温で20時間撹拌した。1N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して、(3R) - 1 - (4-シアノ-1-ナフチル) - 3-ピペリジンカルボン酸 (287 mg) を得た (化合物34)。

$[\alpha]_D^{-63.9^\circ}$  (c=0.500, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.74-2.24 (4H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 3.04-3.14 (1H, m), 3.29-3.36 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 7.05 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.55-7.68 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.12-8.15 (1H, m), 8.18-8.21 (1H, m).

IR (KBr) 2947, 2216, 1705, 1474  $\text{cm}^{-1}$

【0170】

## 実施例 36 (化合物 35 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (400 mg)、2-(メトキシメトキシメチル) ピペリジン (744 mg)、炭酸カリウム (646 mg)、ジメチルスルホキシド (4.0 mL) の混合物を 100℃ で 60 時間撹拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮して黄褐色油状物質を得た。本物質とトリフルオロ酢酸 (2.0 mL) の混合物を室温で 10 時間撹拌した。反応液を 1 N 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性とし、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (3.7 mg) を得た (化合物 35)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42-1.92 (6H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 3.52-3.62 (3H, m), 7.21 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.55-7.67 (2H, m), 7.82 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=8.1$  Hz).

IR (KBr) 2935, 2216, 1570, 1508  $\text{cm}^{-1}$

【0171】

## 実施例 37 (化合物 36 の製造)

7-ヒドロキシ-4-ニトロ-1-インダノン (1.02 g)、トリエチルアミン (2.21 mL)、ジクロロメタン (20 mL) の混合物を -25℃ に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.33 mL) とジクロロメタン (5.0 mL) の混合物を 15 分で加えた。同温で 10 分撹拌後室温に昇温した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理して褐色固体 (1.42 g) を得た。本固体 (140 mg)、3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン (99 mg)、炭酸カリウム (119 mg)、ジメチルスルホキシド (1.5 mL) の混合物を室温で 30 分撹拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリ

ジニル] -4-ニトロ-1-インダノン (95 mg) を得た (化合物 36)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13-1.18 (1H, m), 1.76-1.91 (4H, m), 2.03-2.18 (1H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 2.94 (1H, dd,  $J=12.6$  and  $9.6$  Hz), 3.11 (1H, ddd,  $J=12.6, 9.6$  and  $3.3$  Hz), 3.52-3.70 (5H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J=9.0$  Hz).

IR (KBr) 1699, 1586, 1319  $\text{cm}^{-1}$

#### 【0172】

実施例 38 (化合物 37 の製造)

7-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-4-ニトロ-1-インダノン (91 mg) とメタノール (2.0 mL) の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (5.9 mg) を室温に加えた。30 分攪拌後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、7-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-4-ニトロ-1-インダノール (92 mg) を得た (化合物 37)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19-1.31 (1H, m), 1.64-2.18 (6H, m), 2.49-2.81 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.16-3.67 (6H, m), 4.28 (1H, br.s), 5.51 (1H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=9.0$  Hz).

#### 【0173】

実施例 39 (化合物 38、39 の製造)

7-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-4-ニトロ-1-インダノール (79 mg)、0.5 N 塩酸 (9.0 mL)、エタノール (4.0 mL) の混合物を 100 °C で 6 時間攪拌した。室温に冷却後濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、[1-(7-ニトロ-1H-インデン-4-イル)-3-ピペリジニル] メタノール (37 mg) (化合物 38) 及び [1-(4-ニトロ-1H-インデン-7-イル)-3-ピペリジニル] メタノール (20 mg) (化合物 39) を得た。

## 化合物 38

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.21-1.33 (1H, m), 1.71-2.07 (5H, m), 2.77 (1H, dd,  $J=12.0$  and 9.6 Hz), 2.87-2.96 (1H, m), 3.49-3.70 (4H, m), 3.89 (2H, t,  $J=1.8$  Hz), 6.64 (1H, dt,  $J=5.7$  and 1.8 Hz), 6.86 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.97 (1H, dt,  $J=5.7$  and 1.8 Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

IR (KBr) 2928, 1582, 1327  $\text{cm}^{-1}$

## 化合物 39

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.24-1.35 (1H, m), 1.68-2.04 (5H, m), 2.81 (1H, dd,  $J=12.3$  and 9.6 Hz), 2.93-3.01 (1H, m), 3.49 (2H, t,  $J=1.8$  Hz), 3.56-3.71 (3H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 6.78 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.81 (1H, dt,  $J=5.7$  and 1.8 Hz), 7.68 (1H, dt,  $J=5.7$  and 1.8 Hz), 8.09 (1H, d,  $J=9.0$  Hz).

IR (KBr) 2936, 1584, 1318  $\text{cm}^{-1}$

【0174】

## 実施例 40 (化合物 40 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (200 mg)、3-ヒドロキシピペリジン (236 mg)、炭酸カリウム (322 mg)、ジメチルスルホキシド (2.5 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-1-ナフトニトリル (259 mg) を得た (化合物 40)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.66-2.28 (5H, m), 3.02-3.16 (3H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.59 (1H, ddd,  $J=8.1, 6.6$  and 1.5 Hz), 7.66 (1H, ddd,  $J=8.1, 6.6$  and 1.5 Hz), 7.82 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.18-8.21 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1572  $\text{cm}^{-1}$

## 【0175】

## 実施例 41 (化合物 41 の製造)

水素化ナトリウム(60%油性、84 mg)をヘキサンで洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミド(2.5 mL)に懸濁した。4-(3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-1-ナフトニトリル(220 mg)を加え、10分撹拌した。ヨウ化メチル(160  $\mu$ l)を加えた後、40分撹拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(3-メトキシ-1-ピペリジニル)-1-ナフトニトリル(220 mg)を得た(化合物 41)。

mp 92-93 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.48-1.60 (1H, m), 1.79-2.03 (2H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.28-3.34 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.51-3.64 (2H, m), 7.02 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.57 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.6 and 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.6 and 1.5 Hz), 7.82 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.17-8.20 (2H, m).

IR (KBr) 2215, 1574  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ : C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52.

Found: C, 76.44; H, 6.73; N, 10.44.

## 【0176】

## 実施例 42 (化合物 42 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル(100 mg)、N-ピロリジン-3-イルアセトアミド(240 mg)、炭酸カリウム(87 mg)、ジメチルスルホキシド(2.0 mL)の混合物を100 °Cで16時間撹拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1より結晶化してN-[1-(4-シアノ-1-ナフチル)ピロリジン-3-イル]アセトアミド(136 mg)を得た(化合物 42)。

mp 154-155 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.15 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.35-2.48 (1H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.92 (2H, m), 4.55-4.78 (1H, m), 5.90 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 7.42-7.68 (2H, m).

IR (KBr) 2203, 1649, 1563, 1518  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ : C, 73.10; H, 6.13; N, 15.04

Found: C, 72.92; H, 6.04; N, 14.85.

【0177】

実施例 43 (化合物 43 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、(2S)-ピロリジン-2-イルメタノール (177 mg)、炭酸カリウム (87 mg)、ジメチルスルホキシド (2.0 mL) の混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製した。残渣を酢酸エチルに溶解、4N-塩酸/酢酸エチル溶液 (0.3 mL) を加え、結晶化して、4-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1-ナフトニトリル塩酸塩 (148 mg) を得た (化合物 43)。

mp 123-125℃.

$[\alpha]_D^{25} = +119.7^\circ$  ( $c=0.870$ , MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60-2.05 (3H, m), 2.15-2.32 (1H, m), 3.25-3.57 (3H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 7.02 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.48-7.55 (2H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

IR (KBr) 2225, 1522, 772  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ : C, 66.55; H, 5.93; N, 9.70.

Found: C, 66.27; H, 5.88; N, 9.5

8.

## 【0178】

## 実施例 44 (化合物 44 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、(2R)-ピロリジン-2-イルメタノール (117 mg)、炭酸カリウム (87 mg)、ジメチルスルホキシド (2.0 mL) の混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製した。残渣を酢酸エチルに溶解、4N-塩酸/酢酸エチル溶液 (0.3 mL) を加え濃縮乾固、ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 2 より結晶化して、4-[ (2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1-ナフトニトリル塩酸塩 (148 mg) を得た (化合物 44)。

mp 125-127℃.

 $[\alpha]_D = -117.5^\circ$  (c=0.922, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.60-2.09 (3H, m), 2.14-2.34 (1H, m), 3.25-3.55 (3H, m), 3.85-4.20 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.48-7.74 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J=1.2 and 8.4 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 2225, 1522, 772  $\text{cm}^{-1}$ 

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.73; H, 6.00; N, 9.58.

Found: C, 65.96; H, 5.93

; N, 9.52.

## 【0179】

## 実施例 45 (化合物 45 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン (200 mg)、炭酸カリウム (87 mg)、ジメチルスルホキシド (2.0 mL) の混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。



得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製した。残渣を酢酸エチルに溶解、4 N-塩酸／酢酸エチル溶液（0.3 mL）を加え濃縮乾固、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1より結晶化して、4-[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1-ナフトニトリル塩酸塩（63 mg）を得た（化合物45）。

mp 88-89℃.

$[\alpha]_D = -136.6^\circ$  ( $c=0.696$ , MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.65-2.05 (3H, m), 2.12-2.34 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.20-3.46 (2H, m), 3.93-4.05 (1H, m), 4.15-4.36 (1H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.50-7.76 (2H, m), 7.90 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=1.0$  and 8.4 Hz), 8.23 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

IR (KBr) 2218, 1598, 1519, 1386, 773  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.03; H, 6.35; N, 9.20.

Found: C, 66.97; H, 6.35

; N, 9.05.

#### 【0180】

##### 実施例46（化合物46の製造）

4-フルオロ-1-ナフトニトリル（100 mg）、L-プロリンアミド（200 mg）、炭酸カリウム（87 mg）、ジメチルスルホキシド（2.0 mL）の混合物を100℃で15時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製し、ヘキサン：酢酸エチル＝1：2より結晶化して、1-(4-シアノ-1-ナフチル)-L-プロリンアミド（101 mg）を得た（化合物46）。

mp 177-178℃.

$[\alpha]_D = +218.7^\circ$  ( $c=0.608$ , MeOH).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80-2.30 (3H, m), 2.30-2.72 (1H, m), 3.28-3.46 (

1H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 4.38 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.32 (1H, brs), 6.39 (1H, brs), 6.97 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.52-7.75 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.18-8.32 (2H, m).

IR (KBr) 2210, 1691, 1323  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ : C, 72.43; H, 5.70; N, 15.84

Found: C, 72.25; H, 5.52; N, 15.68.

#### 【0181】

##### 実施例 47 (化合物 47 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、2-メチルピロリジン (150 mg)、炭酸カリウム (87 mg)、ジメチルスルホキシド (2.0 mL) の混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 15 時間撹拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで (ヘキサン: 酢酸エチル = 8:1) で精製した。残渣を酢酸エチルに溶解、4N-塩酸/酢酸エチル溶液 (0.3 mL) を加え濃縮乾固して、吸湿性アモルファスとして 4-(2-メチルピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル塩酸塩 (150 mg) を得た (化合物 47)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 1.58-2.10 (3H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.20-3.60 (1H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 6.92 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.49-7.76 (2H, m), 7.90 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

IR (KBr) 2209, 1566, 1515, 1328, 764  $\text{cm}^{-1}$

#### 【0182】

##### 実施例 48 (化合物 48 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (400 mg)、2-メチルピロリジン (410 mg)、炭酸カリウム (350 mg)、ジメチルスルホキシド (8.0 mL) の混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 5 時間撹拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル

ルカラムクロマトグラフィーで（ヘキサン：酢酸エチル＝8：1）で精製し、4-（2-メチルピロリジン-1-イル）-1-ナフトニトリル（516mg）を得た（化合物48）。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.18 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.62-1.92 (2H, m), 1.93-2.15 (1H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 6.82 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.40-7.68 (2H, m), 7.76 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.18 (2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

IR (KBr) 2209, 1565, 1514, 1327, 763  $\text{cm}^{-1}$

【0183】

実施例49（化合物49の製造）

4-フルオロ-1-ナフトニトリル（100 mg）、N-メチル-N-ピロリジン-3-イルアセトアミド（249 mg）、炭酸カリウム（87 mg）、ジメチルスルホキシド（2.0mL）の混合物を100℃で15時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製し、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1より結晶化して、N-[1-（4-シアノ-1-ナフチル）ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミド（130mg）を得た（化合物49）。

mp 144-145℃.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.00-2.40 (2H, m), 2.15 (2.1H, s), 2.20 (0.9H, s), 3.03 (0.9H, s), 3.08 (2.1H, s), 3.40-3.78 (4H, m), 4.52-4.62 (0.3H, m), 5.28-5.50 (0.7H, m), 6.80 (0.7H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.84 (0.3H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.45-7.70 (2H, m), 7.77 (0.7H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.79 (0.3H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.12 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

IR (KBr) 2199, 1655, 1565  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ : C, 73.69; H, 6.53; N, 14.32

Found: C, 73.48; H, 6.56; N, 14.12.

## 【0184】

## 実施例 50 (化合物 50 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、ピロリジン-3-イルメタノール 塩酸塩 (240 mg)、炭酸カリウム (330 mg)、ジメチルスルホキシド (2.0 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製した。残渣を酢酸エチルに溶解、4 N-塩酸/酢酸エチル溶液 (0.3 mL) を加え濃縮乾固して、4-[3-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル]-1-ナフトニトリル塩酸塩 (153 mg) を吸湿性アモルファスとして得た (化合物 50)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.75-2.00 (1H, m), 2.05-2.38 (1H, m), 2.45-2.80 (1H, m), 3.40-3.90 (6H, m), 6.81 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.40-7.80 (3H, m), 8.14 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ).

IR (KBr) 2205, 1561  $\text{cm}^{-1}$

## 【0185】

## 実施例 51 (化合物 51 の製造)

4-(3-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル)-1-ナフトニトリル塩酸塩 (85 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解、水素化ナトリウム (60% 油性, 28 mg) を室温で加え、1 時間攪拌した。ついで、よう化メチル (0.1 mL) を加えた後、室温下にて 2 時間攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 2) で精製し、4-[3-(メトキシメチル) ピロリジン-1-イル]-1-ナフトニトリル (77 mg) を得た (化合物 51)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.96 (1H, m), 2.06-2.30 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.42-3.78 (6H, m), 6.72 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.40-7.68 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.12-8

.30 (2H, m).

IR (KBr) 2206, 1569  $\text{cm}^{-1}$

【0186】

実施例 52 (化合物 52 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、シス-(5-メチルピロリジン-3-イル)メタノール 塩酸塩 (220 mg)、炭酸カリウム (330 mg)、ジメチルスルホキシド (2.0 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、シス-4-[4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピロリジン-1-イル]-1-ナフトニトリル (139 mg) を得た (化合物 52)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.40-1.70 (1H, m), 2.28-2.58 (2H, m), 3.30-3.45 (1H, m), 3.62-4.20 (4H, m), 6.85 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.44-7.68 (2H, m), 7.77 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.18 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

IR (KBr) 2209, 1566, 1514, 1327  $\text{cm}^{-1}$

【0187】

実施例 53 (化合物 53 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (100 mg)、トランス-(5-メチルピロリジン-3-イル)メタノール 塩酸塩 (220 mg)、炭酸カリウム (330 mg)、ジメチルスルホキシド (2.0 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、トランス-4-[4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピロリジン-1-イル]-1-ナフトニトリル (148 mg) を得た (化合物 53)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (3H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 1.18-1.99 (1H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 2.40-2.70 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.40-3.70 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 6.86 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.48-7.70 (2H, m), 7.76 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )

), 8.12-8.24 (2H, m).

IR (KBr) 2210, 1566, 1514, 1327  $\text{cm}^{-1}$

【0188】

実施例 54 (化合物 54 の製造)

シス-4-[4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピロリジン-1-イル]-1-ナフトニトリル (120 mg)、をN,N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に溶解、水素化ナトリウム (60%油性、35mg) を室温で加え、1時間攪拌した。よう化メチル (0.2 mL) を加えた後、室温下にで15時間攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、シス-4-[4-(メトキシメチル)-2-メチルピロリジン-1-イル]-1-ナフトニトリル (78mg) を得た (化合物 54)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.60-1.82 (1H, m), 2.44-2.76 (2H, m), 3.44-3.78 (3H, m), 3.56 (3H, s), 4.01 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 4.10-4.34 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.60-7.86 (2H, m), 7.94 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.28-8.42 (2H, m).

IR (KBr) 2210, 1567, 1514, 1330  $\text{cm}^{-1}$

【0189】

実施例 55 (化合物 55 の製造)

トランス-4-[4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピロリジン-1-イル]-1-ナフトニトリル (129 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に溶解、水素化ナトリウム (60%油性、32mg) を室温で加え、1時間攪拌した。よう化メチル (0.2 mL) を加えた後、室温下にで15時間攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、トランス-4-[4-(メトキシメチル)-2-メチルピロリジン-1-イル]-1-ナフトニトリル (100mg) を得た (化合物 55)。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 1.80-1

.97 (1H, m), 2.08-2.22 (1H, m), 2.55-2.75 (1H, m), 3.03-3.40 (3H, m), 3.29 (3H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 6.86 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.42-7.64 (2H, m), 7.77 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.12-8.24 (2H, m).

IR (KBr) 2211, 1566, 1515, 1332  $\text{cm}^{-1}$

【0190】

#### 実施例 56 (化合物 56 の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (200 mg)、3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペリジン (301 mg)、炭酸カリウム (322 mg)、ジメチルスルホキシド (2.5 mL) の混合物を 100°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[(3-ヒドロキシメチル)-3-メチル-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (264 mg) を得た (化合物 56)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.13 (3H, s), 1.40-1.48 (1H, m), 1.63-2.04 (4H, m), 2.86-3.20 (4H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.54-7.67 (2H, m), 7.81 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.17-8.22 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1572  $\text{cm}^{-1}$

【0191】

#### 実施例 57 (化合物 57 の製造)

水素化ナトリウム (60% 油性, 34 mg) をヘキサンで洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に懸濁した。4-[(3-ヒドロキシメチル)-3-メチル-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (100 mg) を加え、10 分攪拌した。ヨウ化メチル (66  $\mu\text{l}$ ) を加えた後、40 分攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[(3-メトキシメチル)-3-メチル-1-ピペリジニル]-1-ナフトニトリル (100 mg) を得た (化合物 57)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, s), 1.37-1.45 (1H, m), 1.62-1.70 (1H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 3.04-3.14 (3H, m), 3.31 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 3.37 (3H, s), 3.48 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.57 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.9 and 1.5 Hz), 7.64 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.9 and 1.5 Hz), 7.80 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.16-8.19 (1H, m), 8.21-8.24 (1H, m).

IR (KBr) 2934, 2216, 1574  $\text{cm}^{-1}$

【0192】

実施例58 (化合物58の製造)

4-フルオロ-1-ナフトニトリル (150 mg)、3,5-ジメチルピペリジン (198 mg)、炭酸カリウム (362 mg)、ジメチルスルホキシド (2.0 mL) の混合物を100℃で3時間撹拌した。室温に冷却後反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(3,5-ジメチル-1-ピペリジニル)-1-ナフトニトリル (223 mg) を得た (化合物58)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.72-0.84 (1H, m), 0.95 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.91-2.12 (3H, m), 2.32 (2H, t,  $J=11.4$  Hz), 3.39-3.44 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.4$ , 6.6 and 1.5 Hz), 7.63 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 6.6 and 1.5 Hz), 7.80 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.11-8.14 (1H, m), 8.16-8.19 (1H, m).

IR (KBr) 2953, 2216, 1574  $\text{cm}^{-1}$

【0193】

実施例59 (化合物59の製造)

ピロリジン (16  $\mu\text{L}$ )、酢酸パラジウム (1.9 mg)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (15 mg)、ナトリウムt-ブトキシド (22 mg)、トルエン (1.5 mL) の混合物に4-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレニルトリフルオロメタンスルホナート (50 m



g) とトルエン (0.5 mL) の混合物を 80℃で 50 分で加えた。1 時間攪拌後室温に冷却し、水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(1-ピロリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリル (12 mg) を得た (化合物 59)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66-1.75 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 1.92-1.96 (4H, m), 2.61 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 2.95 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.25-3.29 (4H, m), 6.65 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

IR (KBr) 2938, 2209, 1588  $\text{cm}^{-1}$

#### 【0194】

##### 実施例 60 (化合物 60 の製造)

ピペリジン (39  $\mu\text{L}$ )、酢酸パラジウム (3.7 mg)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (33 mg)、ナトリウムt-ブトキシド (44 mg)、トルエン (3.0 mL) の混合物に 4-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレンニトリフルオロメタンスルホナート (100 mg) とトルエン (1.0 mL) の混合物を 80℃で 50 分で加えた。2 時間攪拌後室温に冷却し、水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(1-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリル (5.0 mg) を得た (化合物 60)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56-1.63 (2H, m), 1.67-1.77 (6H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 2.84-2.87 (4H, m), 2.96 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

IR (KBr) 2934, 2220, 1587  $\text{cm}^{-1}$

#### 【0195】

##### 実施例 61 (化合物 61、62 の製造)

4-(3-オキソ-1-ピロリジニル)-1-ナフトニトリル (159 mg)、

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (70.1 mg)、酢酸ナトリウム (99.4 mg)、エタノール (4.0 mL)、水 (2.0 mL) の混合物を室温で1.5時間撹拌した。反応物を濃縮し、残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、R<sub>f</sub> 値大からなる4-[3-(ヒドロキシイミノ)-1-ピロリジニル]-1-ナフトニトリル (76.5 mg) (化合物61) およびR<sub>f</sub> 値小からなる4-[3-(ヒドロキシイミノ)-1-ピロリジニル]-1-ナフトニトリル (20.4 mg) (化合物62) を得た。

#### 化合物 6 1

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.94 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.57 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.03 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.37 (1H, br.s), 7.58 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 and 1.5 Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 and 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.17-8.23 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1572 cm<sup>-1</sup>

#### 化合物 6 2

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.86-2.90 (2H, m), 3.57 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.22 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.23 (1H, br.s), 7.58 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 and 1.5 Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 and 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.17-8.23 (2H, m).

IR (KBr) 2215, 1572 cm<sup>-1</sup>

#### 【0196】

#### 実施例 6 2 (化合物 6 3 の製造)

ピロリジン (31 μL)、酢酸パラジウム (3.5 mg)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (29 mg)、ナトリウムt-ブトキシド (42 mg)、トルエン (1.5 mL) の混合物に7-シアノ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルトリフルオロメタンスルホナート (100 mg) とトルエン (0.8 mL) の混合物を80℃で30分で加

えた。1.5時間攪拌後室温に冷却し、水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2,2-ジメチル-4-(1-ピロリジニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボニトリル (30mg) を得た (化合物63)。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (6H, s), 1.93-1.98 (4H, m), 3.27 (2H, s), 3.45-3.49 (4H, m), 6.03 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

IR (KBr) 2201, 1613  $\text{cm}^{-1}$

【0197】

#### 実験例1 AR結合阻害試験 (野生型, LNCaP型)

野生型あるいはLNCaP型変異を有するアンドロゲン受容体(AR)を含む溶液に3nMのラジオリベルミボレロンおよび100nMの化合物を加え、4℃で3時間インキュベーションした後、デキストラン/チャーコール法にてB(Bound) / F (Free) 分離した。Bのラベルカウントを測定し、化合物の阻害率を算出した。結果を表1に示す。

【表1】

化合物 No.	100 nMでの阻害率 (%)	
	野生型	LNCaP 型
1	88	78
3	97	97
8	92	96
10	112	144
18	96	79
19	75	91
30	105	113
45	105	110
47	116	116
50	91	102
56	80	91

【0198】

#### 実験例2 Cos7細胞を用いたレポーターアッセイ系での化合物評価

Cos-7を150 $\text{cm}^2$ フラスコに5,000,000 cells播き、培養液 (10%Dextran Charcoal (DCC)-Fetal Bovine Serum (FBS)、2mM glutamineを含むDMEM培地) 中で24時間培養後、AR遺伝子を含むベクターDNA、およびPSAプロモーター領域をタンデムに2つ連結して作製したアンドロゲン応答性プロモーターの下

流にルシフェラーゼ遺伝子を結合させたベクターDNAをリポソーム法によってコトランスフェクションした。2時間後に培地交換して3時間培養し、 $1\ \mu\text{M}$ の $5\ \alpha$ -ジヒドロテストステロンまたは $100\ \text{nM}$ の化合物を添加して、さらに24時間培養した後、ルシフェラーゼ活性を測定した。 $1\ \mu\text{M}$ の $5\ \alpha$ -ジヒドロテストステロン添加時に誘導されるルシフェラーゼ活性を100として、化合物の誘導率を求めた。結果を表2に示す。

【表2】

化合物 No.	100 nM での誘導率 (%)	
	野生型	LNCaP 型
1	97	88
3	119	112

## 【0199】

## 実験例3 ヒト前立腺癌細胞株におけるPSA産生試験

ヒト前立腺癌細胞株LNCaP-FGCを96穴プレートに $5,000\ \text{cells}/100\ \mu\text{L}/\text{well}$ で播き、翌日、試験化合物(最終濃度 $100\ \text{nM}$ )、あるいは対照となるビークルまたはテストステロン(最終濃度 $0.35-350\ \text{nM}$ )を添加し、薬物添加3日後に培養上清を回収する。アンドロゲン依存的に産生されるPSA (Prostate Specific Antigen) の培養上清中濃度をELISAにより測定し、ビークル添加群を0、 $350\ \text{nM}$ のテストステロン添加群を100とした時の、試験化合物によるPSA産生促進率を算出した。結果を表3に示す。

【表3】

化合物 No.	100 nM での PSA 産生促進率 (%)
3	90
8	71
10	75
19	70
30	100
47	88
50	88
56	96

## 【0200】

## 実験例4 アンドロゲン受容体アゴニストのホルモン抵抗性癌細胞増殖率に対する影響

## 1) ホルモン抵抗性細胞株 (LNCaP-hr およびMDA PCa 2b-hr細胞株) の樹立

LNCaP-FGCおよびMDAPCa 2b細胞株をアンドロゲンを除いた培養液 (LNCaP-FGCはRPMI1640+10% Dextran Charcoal (DCC)-FetalBovine Serum (FBS)、MDA PCa 2bはHam' s F-12K + 25 ng/ml cholera toxin + 10 ng/mlEGF + 0.005 mM phosphoethanol amine + 100 pg/ml hydrocortisone + 45 nMselenious acid + 0.005 mg/ml insulin + 20% DCC-FBS) 中で培養した。当初は増殖しないが、3から8ヶ月以上培養を継続すると増殖するようになった。その細胞をそれぞれLNCaP-hrおよびMDA PCa 2b-hrと名づけた。

### 【0201】

#### 2) アンドロゲン受容体アゴニスト存在下での細胞増殖率に対する影響

(方法) LNCaP-hr (アンドロゲンを除いた培養液で60週間培養) 細胞を24穴プレートに40000cells/mL/wellで播き、翌日0.01から10 nmol/Lの試験化合物を添加し、添加3日後に細胞数を計測した。また、MDA PCa 2b-hr (アンドロゲンを除いた培養液で61週間培養) 細胞を24穴プレートに40000cells/mL/wellで播き、翌日0.01から10  $\mu$ mol/L の試験化合物を添加し、添加4日後に細胞数を計測した。

(結果) LNCaP-hrおよびMDA PCa2b-hr 細胞の増殖は本願発明化合物により抑制された。

### 【0202】

#### 製剤例1 酢酸リユープロレリン含有マイクロカプセル

6. 7 ml の蒸留水に酢酸リユープロレリン5. 8 gを溶解した。これに別に溶解、濾過したポリ乳酸 (重量平均分子量: 15000) (51. 6 g) を含むジクロロメタン溶液138 gを添加し、オートミニミキサーで9分間攪拌乳化 (回転数: 約6000 rpm) した後、15℃に調整した。これを予め溶解、濾過し同じ温度に調整した0. 1%ポリビニールアルコール (PVA) 水溶液13. 5 Lに加えて乳化した。この場合、ホモミックラインフロー (特殊機化) を用い、ミキサーの回転数は約7000 rpmで乳化した。このW/O/Wエマルジョンを軽く攪拌しながら約3時間ほど脱溶媒した (水中乾燥法)。

得られたマイクロカプセルを74  $\mu$ mのフルイを通して粗い粒子を除去した後、濾過あるいは遠心分離によって分離した。これを蒸留水で洗浄し、遊離の薬物、PVAを除去した後、少量の水で再分散しDマンニトール8. 7 gを溶解し、

篩過後、凍結乾燥した。乾燥時の棚温度は徐々に上昇させ、最終 52℃で 69 時間乾燥させた。これを篩過粉碎してマイクロカプセル末を得た。この操作で 15 %D-マンニトール含有のマイクロカプセル末 58 g が得られた。

### 【0203】

#### 製剤例 2 実施例 1 記載の化合物含有注射剤

- |                  |             |
|------------------|-------------|
| (1) 実施例 1 記載の化合物 | 5.0 mg      |
| (2) 食塩           | 20.0 mg     |
| (3) 蒸留水          | 全量 2 ml とする |

実施例 1 記載の化合物 5.0 mg および食塩 20.0 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0 ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

### 【0204】

#### 製剤例 3 テストステロン含有錠剤

- |                        |         |
|------------------------|---------|
| (1) テストステロン            | 50 mg   |
| (2) ラクトース              | 34 mg   |
| (3) トウモロコシ澱粉           | 10.6 mg |
| (4) トウモロコシ澱粉 (のり状)     | 5 mg    |
| (5) ステアリン酸マグネシウム       | 0.4 mg  |
| (6) カルボキシメチルセルロースカルシウム | 20 mg   |
| 計                      | 120 mg  |

常法に従い前記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

### 【0205】

#### 製剤例 4

製剤例 1 で得られた製剤と製剤例 2 で得られた製剤とを組み合わせる。

#### 製剤例 5

製剤例 1 で得られた製剤と製剤例 3 で得られた製剤とを組み合わせる。

#### 製剤例 6

製剤例 1 で得られた製剤と製剤例 2 で得られた製剤と製剤例 3 で得られた製剤とを組み合わせる。

## 【0206】

## 【発明の効果】

本発明化合物は、アンドロゲン受容体モデュレーター（特にアゴニスト）として優れた作用を有し、アンドロゲンの投与が有効なハイポゴナディズム、骨粗鬆症、ホルモン抵抗性癌（特にLHRH誘導体抵抗性前立腺癌）の予防・治療に有用である。

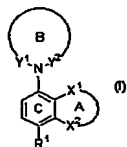
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 下記一般式 (I) で表される化合物の提供。

【解決手段】 一般式

【化 1】



〔式中、A環は置換されていてもよい5ないし8員環を、B環はさらに置換されていてもよい4ないし10員環を、C環はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、X<sup>1</sup>は炭素原子を、X<sup>2</sup>は炭素原子などを、Y<sup>1</sup>は式CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって水素原子、シアノ基などを示す。) で表される基を、Y<sup>2</sup>は式CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なって水素原子、シアノ基などを示す。) で表される基などを、R<sup>1</sup>は電子吸引性基をそれぞれ示す。〕 で表される化合物またはその塩。

【選択図】 なし



特願 2002-235275

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社